Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit der niedrig dosierten Chlormadinonacetat-Dauertherapie zur Konzeptionsverhütung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Manfred Niederländer

Saarbrücken

1972

AUS DER FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

Direktor: Prof. Dr. med. H. LIMBURG

Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit der niedrig dosierten Chlormadinonacetat-Dauertherapie zur Konzeptionsverhütung

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1972

vorgelegt von

Manfred Niederländer

geb. am 20.2.1944 in Saarbrücken

Dekan: Prof. Dr. med. H. KULENKAMPFF

Referent: Prof. Dr. med. G. HEINEN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Letzte Promotionsprüfung am 11.4.1972.

Meinen Eltern und meiner Frau Elisabeth

in Dankbarkeit gewidmet.

I. Einleitung und Themastellung Seite 1

A. Allgemeines zur Kontrazeption 1

B. Geschichtlicher Überblick über alte kontrazeptive Maßnahmen 4

II. Geschichtlicher Überblick sowie Entwicklung und Methoden der oralen Kontrazeption 5

III. Themastellung 13

IV. Chemie von Chlormadinonacetat und bisherige Erfahrungen 14

A. Chemie von Chlormadinonacetat 14

B. Klinische Wirksamkeit 16

C. Nebenerscheinungen 18

D. Wirkung auf das Endometrium 20

E. Wirkung auf den Cervixfaktor 21

F. Wirkung auf das Ovar 23

G. Pregnandiolausscheidung 24

H. Besonderheiten 24

V. Eigenes Untersuchungsgut und Methodik 26

VI. Klinisch-experimentelle Ergebnisse 32

A. Klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen 32

B. Wirkung auf die Basaltemperatur 44

C. Wirkung auf die Vaginalcytologie 45

D. Besonderheiten 54

II. Diskussion der Ergebnisse 55

II. Zusammenfassung 61

IX. Schrifttum 64

I. Einleitung

A. Allgemeines zur Kontrazeption

Die Verhütung der Konzeption war schon im Altertum ein hochaktuelles Problem. So schreibt SORENUS von Ephesus (47,38), daß es richtiger sei, die Empfängnis zu verhindern, als die Frucht zu töten. Diese Aussage fällt im Zusammenhang mit Abtreibung und Geburtenregelung. Wenn wir einmal betrachten,, unter welchen Gesichtspunkten die Frage der Empfängnisverhütung damals erörtert wurde, dann fühlt man sich direkt in die heutige Zeit versetzt: Anpassung der Bevölkerungsziffer an die vorhandenen Existenzmöglichkeiten, Ausschaltung der für die Aufzucht Untauglichen, Gefährdung der Mutter durch Schwangerschaft und Geburt (12).

Die Tatsache einer drohenden Überbevölkerung hat die Menschheit schon immer stark beschäftigt. So setzt sich schon PLATON (53) in seinen Gesetzen für eine Geburtenregulierung ein, da der Staat nur eine bestimmte Anzahl von Einwohnern ernähren könne. Von der Überbevölkerung in der Neuzeit wurde zum ersten Mal 1798 von MALTUS berichtet. Seine Theorie besagt, daß die Menschen ihrem Naturtrieb folgend die Tendenz hätten, sich schneller zu vermehren als die Nahrungsmittel, und daß daher eine Überbevölkerung drohe (7). Durch die enormen Erkenntnisse der Wissenschaft und vor allem der Medizin wird die Säuglingssterblichkeit immer mehr gesenkt und die Lebenserwartung größer. All diese Gründe müssen zwangsläufig zu einem beträchtlichen Bevölkerungszuwachs führen. Der jähr-

liche Bevölkerungsüberschuß der Erde kann gegenwärtig, wenn man eine durchschnittliche Geburtenüberschußziffer von etwa 10 auf tausend der Bevölkerung zugrunde legt, auf ungefähr zwanzig bis fünfundzwanzig Millionen geschätzt werden (71). Natürlich ist auch die Nahrungsproduktion in einer stetigen Steigerung begriffen, so daß wir zur Zeit noch eine positive Ernährungsbilanz haben: Denn während in den letzten 30 Jahren das Anwachsen der Bevölkerung bei 50 % lag, hat sich gleichzeitig die Lebensmittelproduktion um 70 % erhöht (63). Diese positive Bilanz gilt jedoch nur für die "reichen" Länder, während in den unterentwickelten Gebieten schon heute eine besorgniserregende negative Versorgungsbilanz herrscht. Das Fehlen geschulter Arbeitskräfte, soziale Rückständigkeit und hohe Geburtenzahlen verschlechtern von Jahr zu Jahr die Ernährungslage. Hier müßte und kann auch unbedingt Abhilfe geschaffen werden. Neben einer gesunden Entwicklungshilfe in Technik und sozialer Hinsicht sollte gerade bei diesen Bevölkerungsschichten eine systematische Geburtenkontrolle durchgeführt werden. Damit soll jeder Familie Gelegenheit gegeben werden, nur soviele Kinder zu zeugen, wie sie auch wirklich ernähren kann.

Den Ovulationshemmern haben sich jedoch auch andere Anwendungsgebiete erschlossen. So ist nach Einführung der Kontrazeptiva die Zahl der Abtreibungen stark zurückgegangen, wie statistische Erhebungen dokumentieren.

Die Ovulationshemmer bilden auch einen Hauptbestandteil in der täglichen gynäkologischen Sprechstunde als erprobte Medikation gegen gynäkologische Erkrankungen. Die wichtigsten

Anwendungsgebiete sollen kurz aufgeführt werden:

1. Zyklusanomalien (sekundäre Amenorrhoen, Oligomenorrhoen, Polymenorrhoen, praemenstruelle Vorblutungen, postmenstruelle Nachblutungen, funktionelle Blutungen, Hyper- sowie Hypomenorrhoen)
2. Funktionelle Sterilität
3. Funktionelle Dysmenorrhoen
4. Endometriose

In den letzten Tagen hat die Empfängnisverhütung wieder ein starkes Interesse bei der Öffentlichkeit gefunden im Zusammenhang mit der Forderung nach Abschaffung bzw. Änderung des § 218. Vielleicht kann durch die Weiterentwicklung der oralen Kontrazeptiva ein Kompromiß zwischen den streitenden Parteien geschlossen werden: Denn man sollte sich immer vor Augen halten, daß auch eine von ärztlicher Hand durchgeführte Schwangerschaftsunterbrechung für jede Frau einen schweren körperlichen und psychischen Eingriff bedeutet.

Die vorliegenden Ausführungen zeigen ganz deutlich, daß die Ovulationshemmer einen wirklichen Gewinn für die moderne Medizin darstellen. Doch es muß immer berücksichtigt werden, daß die Hormontherapie einen Eingriff in das differenzierte Hormon-Regler-System des weiblichen Körpers ausübt. Deshalb sollte vor der ersten Tabletteneinnahme eine ausreichende Diagnostik vorgenommen werden, damit die Behandlung keinen spekulativen Charakter annimmt. Dabei sollte auf die Individualität des einzelnen Menschen immer Rücksicht genommen werden: Jeder Arzt sollte bestrebt sein, die bestmögliche

Therapieform für jede einzelne Frau und Indikation zu finden. Es sollte jeder Arzt bestrebt sein, seinen Beitrag zur Weiterentwicklung und Verbesserung der Ovulationshemmer zu leisten.

B. Geschichtlicher Überblick über alte kontrazeptive Maßnahmen

Die Ursprünge der antikonzeptionellen Bestrebungen können mit Sicherheit in vorgeschichtlicher Zeit angenommen werden (37). Die ältesten historischen Zeugnisse empfängnisverhütender Handlungen liefern uns die medizinischen ägyptischen PAPYRI (16, 17, 20) sowie die altindischen VEDEN (37). In dem Papyrus Ramesseum und in dem Papyrus Kahun wird uns ganz genau dokumentiert, wie schon vor 4000 Jahren mit einem Gemisch aus Krokodilskot und einer uns nicht bekannten Droge eine Konzeption verhindert werden konnte. Weiterhin wird empfohlen, die Vulva mit Honig und einem Natronpräparat zu befeuchten. In dem Papyrus Ebers (Niederschrift um 1550 v. Chr.) sind ebenfalls einige kontrazeptive Maßnahmen angeführt. In dem ältesten indischen Athorda-Veda sind in Liederform Zauberhandlungen aufgezeichnet, mittels welcher Frauen der Fruchtbarkeit beraubt werden sollten.

Ein Prinzip unserer moderen peroralen Antikonzeptiva finden wir schon in der biblisch-talmedischen Medizin angegeben. Um eine temporäre Sterilisation zu erreichen, muß die Frau "den Becher der Unfruchtbarkeit" trinken (65). Dieser Gedanke einer temporären Unfruchtbarkeit auf oralem Weg wurde vor allem von den Naturvölkern mit Hilfe pflanzlicher Präventivmittel

verwirklicht. So berichtet BLYTH (4), daß die Viti-Insulanerinnen aus den Blättern der geschabten Wurzeln des Rogaholzes sowie der Samalo einen Aufguß bereitet haben, der, wenn der Beischlaf abends stattgefunden hat, tags darauf getrunken wurde. Über das Einatmen des Rauches verbrannter Kräuter und Wurzeln in Britisch-Neuguinea berichtet SELIGMAN (66): "Die so behandelten Frauen waren unfähig, noch Kinder zu bekommen." Von besonderer Bedeutung sind noch die Wurzeln der Barbascopflanze (Cabeza de negro), welche in den subtropischen Urwäldern Mexikos wächst. Wie HAVEMANN (26) berichtet, soll MARKER in mühevollen Vorversuchen an etwa 400 verschiedenen Pflanzen diese herausgefunden und aus ihr 1941 unter primitivsten Bedingungen Progesteron in größeren Mengen gewonnen haben.

SANYAL und GHOSH (64) isolierten aus der Saaterbse (PISUM sativum) Metaxylohydrochinon. Sie erzielten damit bei indischen Ehepaaren eine Senkung der Schwangerschaftsrate um 50 - 75 %.

II. Geschichtlicher Überblick sowie Entwicklung und Methoden der oralen Kontrazeption

Manche dieser oben erwähnten Mittel mögen vielleicht ihren Zweck erfüllt haben; ein Großteil dieser Verhütungsmittel jedoch besaß lediglich symbolischen Wert oder gehörte dem Gebiet des Aberglaubens und der Zauberei an. Eine hundertprozentige Empfängnisverhütung war erst durch die hormonalen Ovulationshemmer gewährleistet. Die erste große Entdeckung in dieser Richtung wurde 1921 von HABERLANDT (22) gemacht: Er konnte zeigen, daß bei weiblichen

Versuchstieren, denen man die Ovarien schwangerer Tiere der gleichen Art transplantierte, eine temporäre Ovulationshemmung eintrat. Dieser Effekt ist dem hohen Gehalt an Gelbkörperhormonen der transplantierten Orvarien zuzuschreiben. Als dann wenig später die einzelnen Hormone isoliert werden konnten, nahm die Entwicklung bis zum heutigen Tag einen ziemlich raschen Verlauf. Untersuchungen in den 30er und 40er Jahren seitens v. MASSENBACH (46), BICKENBACH und PAULIKOVICS (2) bewiesen, daß eine anhaltende, früh im Zyklus einsetzende parenterale Progesteronbehandlung zu einer Hemmung der Gonadotropinausschüttung und auf diesem Weg zur Unterdrückung der Ovulation führt. Nach ihren Angaben ist dazu eine tägliche intramuskuläre Dosis von 20 mg Progesteron erforderlich. Um aber bei der oralen Medikation eine Ovulationshemmung herbeizuführen, müssen nach PINCUS (49) täglich 300 mg Progesteron verabreicht werden. Eine solch hohe Progesterondosis konnte natürlich nicht als Dauermedikation eingeführt werden: Sie scheiterte am Auftreten von Blutungsstörungen und an der Unwirtschaftlichkeit.

Erst als es gelang, Substanzen herzustellen, die oral verabreicht, eine hohe gestagene Wirksamkeit entfalteten, konnte mit einer routinemäßigen oralen Ovulationshemmung begonnen werden. INHOFFEN und HOHLWEG (31) hatten zwar schon 1938 ein oralwirksames Gestagen synthetisiert, nämlich PREGNENOLON (17-alpha-Äthinyltestosteron), doch haben erst die im letzten Jahrzehnt entwickelten neueren Gestagene klinische Bedeutung erlangt.

Neben den Gestagenen sind auch die Östrogene und Androgene (48, 57) zur Ovulationshemmung verwertbar. Aber die Anwendung von

Androgenen wurde sehr schnell aufgegeben, da diese bei den hohen ovulationshemmenden Dosen zu einer Virilisierung führen (13, 28, 33, 65).

Oestrogene allein werden ebenfalls nicht mehr angewendet, weil sie bei langdauernder Medikation infolge einer Endometriumshyperplasie zu lang dauernden und starken Abbruchblutungen führen (35, 65). Außerdem haben sich viele Nebenerscheinungen eingestellt: Gastro-intestinale Erschein-ungen, Mastodynie, die Gefahr der Überlastung der Leber infolge des Oestrogenabbaus und eine nicht bewiesene kokanzerogene Wirkung (13, 25, 28, 65, 70).

Nachdem durch INHOFFEN und HOHLWEG der Weg zu den synthetischen oralen ovulationshemmenden Substanzen vorgezeichnet war, gelang es zwei Jahrzehnte danach, eine große Anzahl von Substanzen zu synthetisieren, die bei oraler Anwendung eine hohe Gestagenwirkung entfalteten. All diese synthetischen Stoffe leiten sich von den Steroiden ab, d.h., daß ihnen als Grundgerüst das Zyklopentanoperhydrophenandren zugrunde liegt.

Dabei gelang es EHRENSTEIN (14) sogar Stoffe herzustellen, die in kleinen Dosen eine stärkere und länger andauernde Wirkung erzielten als natürliche Hormone. Er konnte zeigen, daß durch die Eliminierung der 19-Methylgruppe aus dem Steroidgerüst die biologische Aktivität nicht verloren geht. Die progestative Wirkung ist nicht unbedingt an die natürliche Verknüpfungsart der Ringe C und D gebunden und sie ist auch dann vorhanden, wenn die CH_3-C=O Seitenkette an C-Atom-17 in Alphaposition steht (57).

Aufbauend auf dieser Tatsache, gelang es der pharmazeutischen Industrie durch geringgradige Veränderungen des Grundmoleküls

Substanzen zu schaffen, die weniger leicht von den Abbau- und Ausscheidungsmechanismen des Körpers erfaßt werden als die Hormone selbst. Dies wird erreicht, einmal durch Veresterung von Hydroxylgruppen oder Einführung zusätzlicher funktioneller Gruppen sowie zusätzlicher Seitenketten; weiterhin durch Eliminierung von Seitenketten und schließlich durch Umkehrung der räumlichen Anordnung an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen (30).

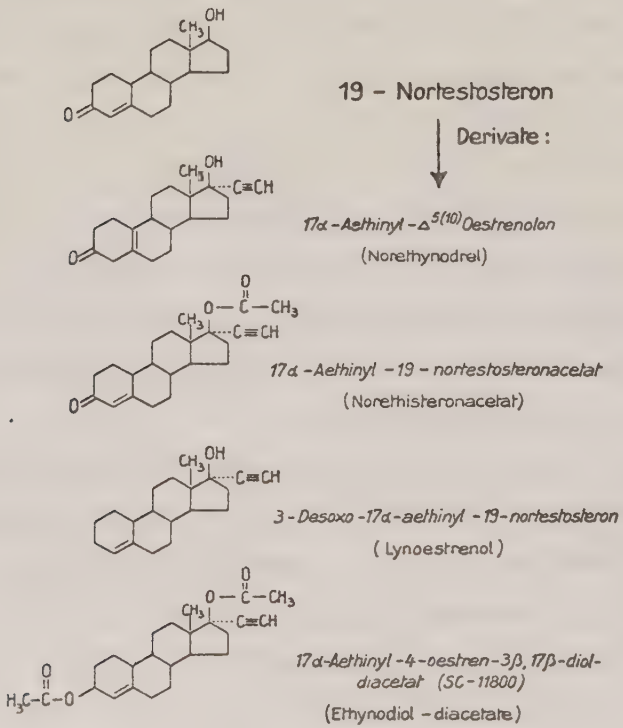


Abb. 1: 19-Nortestosteron und die in der hormonalen Ovulationshemmung gebräuchlichsten Derivate.

Im Rahmen der hormonalen Ovulationshemmung interessieren ausschließlich diejenigen Gestagengruppen, die einen antigonadotropen Effekt aufweisen (29). Im Laufe der letzten Jahre konzentrierte sich das allgemeine Interesse auf zwei Gestagengruppen, die hauptsächlich zur hormonalen Ovulationshemmung herangezogen wurden. Es handelt sich hierbei um die Derivate des 19-Nortestosterons und Abkömmlinge des Progesteronmoleküls.

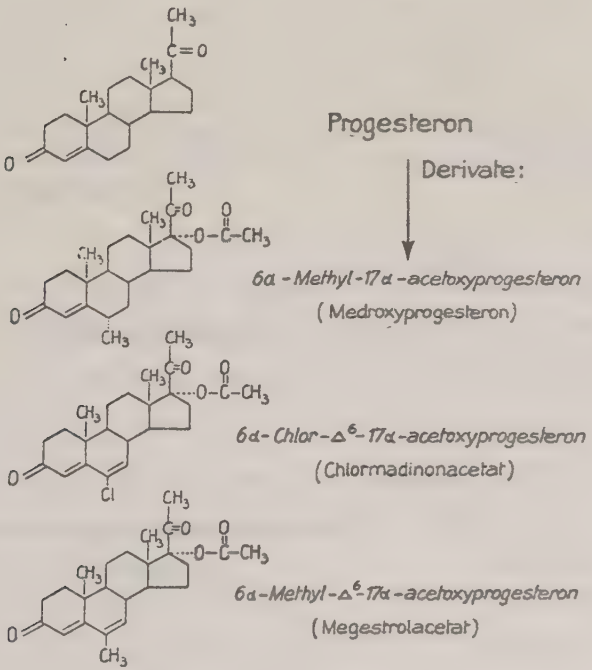


Abb. 2: Strukturformeln und Namen der drei wichtigsten Derevate des Progesterons.

Die Abb. 1 gibt die Strukturformel der Derivate des 19-Nortestosterons wieder, die im Rahmen der Ovulationshemmung von Bedeutung sind: Norethynodrel, Norethisteronacetat, Lynoestrenol und Ethynodioldiacetat.
Abb. 2 zeigt die wichtigsten Derivate des Progesterons, die für die hormonale Ovulationshemmung in Frage kommen: Medroxyprogesteron, das Chlormadinonacetat und das Megestrolacetat.

Die grundlegenden Untersuchungen zu einer zyklusgerechten Dosierung stammen vom PINCUS et al. (27, 49, 50, 52).

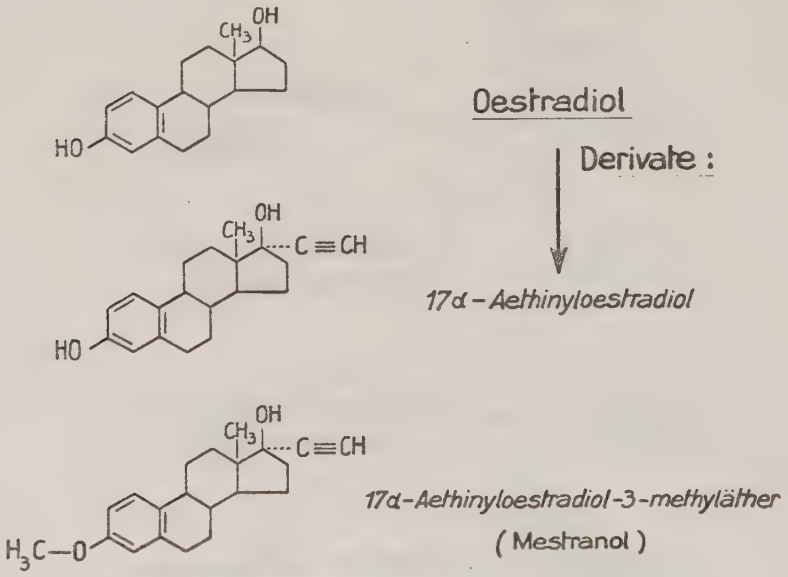


Abb. 3: Strukturformeln und wissenschaftliche Bezeichnungen der wichtigsten oral wirksamen Oestrogene.

Pincus zeigte, daß die Verabreichung von Progesteron bzw. von oral wirksamen progestativen Hormonen in zyklusgerechter Dosierung vom 5. - 24. Zyklustag imstande ist, die Ovulation zu unterdrücken und einige Tage nach Abschluß der Behandlung eine menstruationsähnliche, hormonelle Entzugsblutung auszulösen. Aber bald mußte man feststellen, daß das Endometrium nach mehreren behandelten Zyklen atrophisch wurde und schließlich die hormonale Entzugsblutung ausblieb. Dazu gesellt sich noch eine hohe Rate von Durchbruchsblutungen. Um diese Komplikationen zu beseitigen, kombinierte man die Gestagene mit einem oral wirksamen Oestrogen (29). Abb. 3 gibt die gebräuchlichsten oral wirksamen Oestrogene wieder: 17-alpha-Äthinyloestradiol und der 17-alpha-Äthinyloestradiol-3-methyläther (Mestranol).

Auf Grund dieses Oestrogenzusatzes wird durch die proliferative Wirkung des Oestrogens eine Atrophie der Uterusschleimhaut verhindert. Außerdem haben die Oestrogenderivate noch eine ovulationshemmende Wirkung, so daß die Gestagendosis des ovulationshemmenden Kombinationspräparates wesentlich niedriger gehalten werden kann. Derartige Oestrogen-Gestagen-Kombinationspräparate bezeichnet man als Ovulationshemmer.

Oestrogene und Gestagene können in verschiedener Reihenfolge und Kombination verabreicht werden, so daß mehrere Methoden zur oralen hormonalen Kontrazeption zur Verfügung stehen. Das Prinzip dieser einzelnen Methoden soll im folgenden kurz dargestellt werden.

1) Einphasenmethode

Die Einphasenmethode wurde von PINCUS eingeführt und besteht darin, daß während 20 Tage, nämlich vom 5. - 24. Zyklustag, ein Oestrogen-Gestagen-Gemisch verabreicht wird. Nach Absetzen der Therapie kommt es dann zu einer Entzugsblutung.

2) Zweiphasenmethode

In den letzten Jahren wurde eine „physiologischere" Methode eingeführt: Die Zweiphasenmethode oder „sequential method". Dieser Behandlungsmodus wurde besonders durch Arbeiten von GOLDZIEHER (19) und Mitarbeitern sowie durch KAISER (33) bekannt. Das Wesen der Zweiphasentherapie besteht darin, daß vom 5. bis zum 19. Zyklustag ein Oestrogenpräparat und anschließend vom 20. bis 24. Zyklustag eine Oestrogen-Gestagenkombination verabreicht wird. Da diese Methode viele Vorteile bietet - weniger Nebenerscheinungen, keine Verkürzung und Abschwächung der Menstruationsblutungen, geringe Herstellungskosten und keine Endometriumsatrophie bei Langzeitbehandlung (23) - findet sie in der Frauenheilkunde ein breites Anwendungsgebiet (27, 32, 34).

3) Minipille

Seitdem die Antibabypille im Handel ist, hat sie weltweite Diskussionen ausgelöst. Man kann sogar die widersprüchlichsten Meinungen hören. Aber in allen Diskussionen und Abhandlungen ist man sich einig, daß die meisten Nebenerscheinungen auf den Oestrogenanteil zurückzuführen sind. Nicht von der Hand zu weisen ist auf jeden Fall eine schädliche Wirkung auf eine vorgeschädigte Leber (15, 72). Dabei soll es nicht so sehr auf das

Oestrogen an sich ankommen, sondern auf die verabreichte Dosis. So konnte mit einer hohen Oestrogendosis ein Ikterus ausgelöst werden, was durch eine Progestagenmedikation nicht reproduziert werden konnte (1). Diese Tatsache haben nun einige Forscher bewogen, diese „Noxe" aus der Antikonzeptionstherapie zu eliminieren: Als neues Kontrazeptivum kam die „Minipille" in den Handel. Es handelt sich dabei um eine niedrig dosierte Gestagenkomponente ohne einen Oestrogenzusatz. Im Gegensatz zu den anderen Methoden muß die Minipille kontinuierlich ohne Unterbrechung eingenommen werden. Gerade diese Tatsache ist wieder von Vorteil; denn in den Hauptanwendungsgebieten, d.h. in den unterentwickelten Ländern, wo die Bevölkerung zum größten Teil noch aus Analphabeten besteht, stellen die Einphasentherapie und vor allem die Zweiphasenmethode zu hohe Anforderungen an die Intelligenz der Eingeborenen. Mit einer fehlerhaften Tabletteneinnahme ist immer zu rechnen und dadurch auch mit einer Erfolgsminderung der Ovulationshemmer; während eine kontinuierliche Pilleneinnahme, womöglich noch immer zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt, weniger Einnahmefehler zuläßt.

III. Themastellung

Die Entwicklung der Minipille steckt praktisch noch in den Kinderschuhen. Deshalb ist es heute noch nicht genau bekannt, auf welcher Basis die Minipille eine Konzeption verhindert. Es liegen lediglich einige Erfahrungsberichte vor. Zur Diskussion stehen eine Hemmung der Ovulation oder eine Wirkung auf den Cervixfaktor.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Untersuchungen über eine solche Minipille: Es werden den Patientinnen als kontinuierliche Therapie täglich 0,5 mg Chlormadinonacetat verabreicht. Ziel und Zweck dieser Arbeit liegt einmal darin, Erfahrungen zu sammeln in bezug auf Verträglichkeit und Konzeptionsschutz des Chlormadionacetats; andererseits wurde die Wirkung der Substanz auf die Proliferation des Vaginalepithels sowie die Ovulation untersucht. Die Untersuchungen über die vorliegende Minipille stützen sich dabei auf die von den Patientinnen exakt geführten Basaltemperaturkurven sowie auf die Vaginalzytologie. Außerdem legen wir im Rahmen dieser Arbeit noch besonderen Wert auf die Nebenwirkungen, die wir aus persönlichen Aussprachen mit den Patientinnen während der Hormonsprechstunde ermittelt haben.

IV. Chemie von Chlormadinonacetat und bisherige Erfahrungen

Die klinisch-experimentellen Untersuchungen werden mit dem Präparat CG-517, das uns von der Firma Grünenthal zur Verfügung gestellt wurde, durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine Minipille mit einer täglichen Dosierung von 0,5 mg Chlormadinonacetat.

A. Chemie von Chlormadinonacetat

Das Chlormadinonacetat ist ein längst bekanntes Gestagen und war demzufolge schon in vielen Ovulationshemmern als Kombinationspräparat verabreicht worden. So ist „Anconcen" eine Kombination von 3,0 mg Chlormadinonacetat mit 0,1 mg Mestranol

und das "Estirona" enthält als Zweiphasenpräparat während der ersten 15 Verabreichungstage 0,08 mg Mestranol und zusätzlich während der letzten 5 Tage 2,0 mg Chlormadinonacetat.

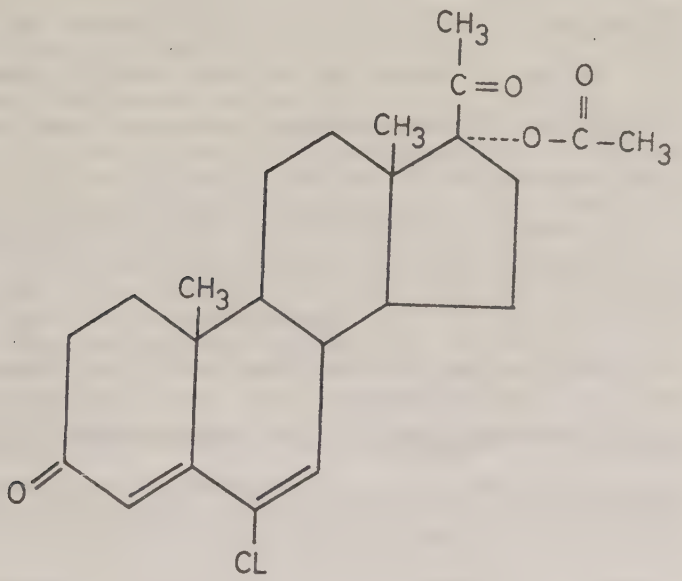


Abb. 4: Strukturformel von Chlormadinonacetat

Wie allen Gestagenen liegt auch dem Chlormadinonacetat der Cyclopentanoperhydrophenanthren-Ring zugrunde. Dem Unterschied zum Progesteron ist an C_6 ein Cl-Atom substituiert und außerdem ist Chlormadinonacetat ebenfalls an C_6 dehydriert. Die CH_3-CO-Seitenkette an C-Atom 17 steht in Alphaposition. Zu einer wirkungsvollen Verlängerung und Verstärkung der Gestagenwirkung führt die Veresterung am Kohlenstoff 17 (36).

B. Klinische Wirksamkeit

Die ersten Untersuchungen über die Hormonale Kontrazeption mit der täglichen Dauermedikation von 0,5 mg Chlormadinonacetat wurden bisher an verschiedenen klinischen Centren durchgeführt. Die meisten Erfahrungsberichte stammen aus England und vor allem aus Mexiko und sind hier stark mit dem Namen von MARTINEZ-MANAUTOU verknüpft. Inzwischen liegen schon Berichte von ungefähr 5o.ooo behandelten Zyklen vor, so daß über die niedrig dosierte Chlormadinonacetat-Dauertherapie einige wichtige Aussagen gemacht werden können.
Die erste Frage bei einem Antikonzeptivum gilt wohl dem Konzeptionsschutz. Die Antikonzeption von 0,5 mg Chlormadinon-

Anzahl der	behandelte	Gravidität		Versager
Patienten	Zyklen	insgesamt	Täblettenfehler	
416	1099	2	1	1
945	8091	14	13	1
1045	8652	-	-	-
764	5777	12	11	1
390	3400	24	11	13
3560	27019	52	36	16

Tabelle I: Überblick über die Schwangerschaftsrate unter 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauermedikation. Zugrunde liegen Berichte aus Mexiko (39, 40, 41, 61, 75)

acetat /die als Dauertherapie ist bei verschiedenen Autoren unterschiedlich angegeben und stellt auf keinen Fall ein Optimum dar. Tabelle I gibt einen Überblick über die Angaben einiger Autoren: Die summarischen Angaben aus Tabelle I zeigen, daß es bei 3560 behandelten Patientinnen mit 27.019 Zyklen zu 52 Schwangerschaften kam. Dabei müssen 36 Schwangerschaften Tabletteneinnahmefehlern zur Last gelegt werden. Ausgehend von den 52 festgestellten Graviditäten beträgt der Pearl-Index 2,3. Nach Ausklammerung der 36 Schwangerschaften, die Tabletteneinnahmefehlern zuzuschreiben sind, ergibt sich eine gereinigte Schwangerschaftsrate von 0,71 für 100 Frauenjahre. Diese Ergebnisse beziehen sich hauptsächlich auf Untersuchungen in Mexiko. Der überwiegende Anteil der Untersuchungen wurde bei Patientinnen durchgeführt, die einem niederen sozialen Milieu entstammen. Aus dieser Tatsache resultiert auch die hohe Rate an fehlerhaften Tabletteneinnahmen.

Die meisten Schwangerschaften, die unter der Chlormadinonacetat-Dauertherapie auftraten, wurden normal ausgetragen. Die Fehlgeburtenquote lag niedriger als bei einem Vergleichskollektiv. Kongenitale Fehlentwicklungen wurden nicht festgestellt.

Die Zykluslänge wird bei den untersuchten Frauen recht verschieden angegeben. Aber insgesamt kommen die meisten Untersucher auf dasselbe Ergebnis. Abb. 5 gibt einen Überblick über die Zykluslänge: Dabei lag die Zykluslänge zwischen

10 und 24 Tagen bei 11 %, zwischen 25 und 35 Tagen bei 68 %, über 35 Tage bei 20 % und über 60 Tage bei 2 %.

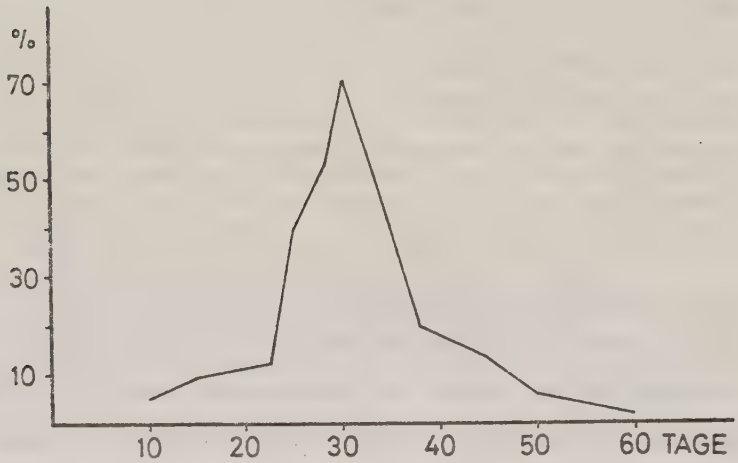


Abb. 5: Prozentuelle Angaben über die Dauer der Zyklen

C. Nebenerscheinungen

Für die klinische Anwendbarkeit eines pharmazeutischen Präparates sind neben der klinischen Wirksamkeit auch die Verträglichkeit verantwortlich. Im Folgenden wird ein Überblick über allgemeine Nebenerscheinungen gegeben, die am häufigsten in der Literatur auftauchen. Ganz allgemein unterscheiden wir atypische Blutungen im Zyklusverlauf und allgemeine Nebenerscheinungen.

Unter atypischen Blutungen im Zyklusverlauf verstehen wir Blutungen, die unter der Behandlung neben den üblichen Regelblutungen auftreten. Während die Menstruationsblutungen ganz normal verliefen, kam es bei Untersuchungen anderer Autoren unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie häufig zu Durchbruchsblutungen und Spottings (40, 41, 42, 74). Durchbruchsblutungen traten in den ersten drei Zyklen bei 20 - 25 % des Patientengutes auf. Doch bei Weiterführung der Therapie hat sich diese Zahl nach den ersten fünf Behandlungszyklen auf 11,9 % vermindert (39). Spottings

Nebenerscheinungen	prozentualer Anteil unter Chlormadinonacetattherapie
Akne	1 %
Chloasma	2,4 %
Mastalgie	0,8 %
Nervosität	4 %
Abdominale Beschwerden	3,2 %
Beckenkongestion	4,3 %
Libido Zunahme	0,6 %
Abnahme	3 %
Gewichtszunahme	35 %
Kopfschmerzen	4 %
Schwindel	4 %

Tabelle II: Prozentuelle Übersichtsangabe der häufigsten Nebenwirkungen unter 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie nach MARTINEZ-MANAUTOU et al. (43)

traten bei 16 % der Patientinnen auf. In Bezug auf eine Amenorrhoe gibt es unterschiedliche Angaben: Ein Autor hat keine Amenorrhoe beobachtet (43), während eine andere Angabe bei 2,4 % aller Zyklen von Amenorrhoe spricht (39).

Die häufigsten Beschwerden, welche unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauermedikation aufgetreten sind, zeigt die Tabelle II.

D. Wirkung auf das Endometrium

Die Untersuchungen am Endometrium sind vor allem deshalb von so besonderer Bedeutung, weil man durch eine histologische Untersuchung sehr sicher auf das Auftreten einer Ovulation schließen kann. Das Vorliegen einer Sekretionsphase der Uterusschleimhaut zeigt mit Sicherheit auf eine vorausgegangene

Endometriumsbild	Biopsieergebnisse in Prozent
normal sekretorisch	30,19 %
irregulär sekretorisch	35,14 %
irregulär	17,32 %
proliferativ	11,38 %
inaktiv	5,94 %

Tab. III : Prozentuale Uterusschleimheitveränderung bei 202 Endometriumsbiopsien 13 Tage vor der zu erwartenden Regelblutung (43).

Ovulation. Um die Wirkung der täglichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie auf die Uterusschleimhaut zu eruieren, wurden an den verschiedenen Zentren Endrometriumsbiopsien durchgeführt. Dabei kamen die verschiedenen Untersucher auf einen gemeinsamen Nenner. Die allgemeine Meinung ist, daß bei einem hohen Prozentsatz keine deutliche Proli-ferationsphase, eine unregelmäßige Sekretionsphase und ein irreguläres Endometrium vorliegen (10, 44, 54). Tabelle III zeigt die Endometriumsveränderungen 13 Tage vor der zu erwartenden Regelblutung.

E. Wirkung auf den Cervixschleim

Eine Ovulation macht sich nicht nur am Endometrium bemerkbar, sondern auch am Cervixschleim. Die Cervix und der Cervixschleim lassen gewisse zyklische Veränderungen erkennen. Unter dem Einfluß der Oestrogene wird der Muttermund weit gestellt. Gleichzeitig erfolgt die Sekretion eines klaren, durchsichtigen Cervixschleimes. Die Öffnung des Muttermundes ist am weitesten kurz vor der Ovulation. Hier zeigt auch der Cervixschleim seine größte Spinnbarkeit. Wenn man ihn auf einem Objektträger ausbreitet, dann kristallisiert er charakteristisch farnkrautblattähnlich aus. Diese Kristallisation fehlt während der Einwirkung von Progesteron in der Sekretionsphase. Der Schleim ist amorph, trüb und wenig dehnbar. Während der klare, gut spinnbare Cervixschleim vor der Ovulation von der Spermien gut durchdrungen werden kann, ist dies bei dem viskösen, wenig spinnbaren Schleim der Sekretionsphase nicht mehr der Fall.

Unter der kontinuierlichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie hat man ein normales Verhältnis der Zyklusphasen beobachtet, doch gegen Zyklusmitte, also kurz vor der Ovulation, fand man einen deutlichen gestagenen Effekt. Die Untersuchung des Cervixschleimes zeigt in 91 % der Fälle eine starke Erhöhung der Viskosität und Zellularität. Bei 98 % der Patientinnen stellte man eine starke Abnahme oder totales Verschwinden der Spinnbarkeit fest. Das Kristallisationszeichen, das Farnkrautphänomen, erleidet ebenfalls bei 88 % des Patientengutes eine starke Abnahme (18, 73). Mit NaCl-Konzentration konnte keine normale Erhöhung des Cervixschleimes hervorgerufen werden (42).

Mit Hilfe des Sims-Huhner-Test wurden die Spermien auf Lebensfähigkeit in der Scheide und im Cervixschleim unmittelbar im Anschluß an die Kohabitation getestet. Dabei wurde eine Minderung der Spermienmotilität festgestellt bzw. in den meisten Fällen wurden unbewegliche Spermien gesehen. Manchmal stellte man zwar bewegliche, aber nicht ascendierende Spermien fest (74). Diese Untersuchungsergebnisse zeigen, daß die Chlormadinonacetat-Dauertherapie zu Veränderungen des Cervixschleimes führt, die ungünstige Lebensbedingungen für die Spermen hervorrufen, so daß es den Spermien nicht gelingt, den Cervixschleimwall zu durchdringen. Diese Tatsache wird noch bekräftigt durch Untersuchungen nach Tubendurchblasungen wenige Stunden post coitum, bei denen in den Tuben keine Spermien gefunden werden konnten (74, 75).

F. Wirkung auf das Ovar

Der beste Nachweis einer Ovulation ist aber doch der, daß man am Ovar direkt den Vorgang der Ovulation beobachtet. Da im Ovar nur nach einer Ovulation ein Gelbkörper entstehen kann, ist die Feststellung desselben ein Beweis für einen vorausgegangenen Eisprung. Diese Untersuchungen wurden mittels Douglaskopie oder Ovarialbiopsie vorgenommen. Als Beispiel für alle anderen Angaben, die sich im großen ganzen decken, möge Tabelle IV gelten, welche die Zahlenangaben von GUTIERREZ et al. beinhaltet (21): 48 Patientinnen erhielten kontinuierlich täglich 0,5 mg Chlormadinonacetat für 1 - 31 Monate. Tabelle IV zeigt ganz deutlich, daß die Empfängnisverhütung mit 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie nicht von der Unterdrückung der Ovulation abhängig ist, denn lediglich bei 5 Patientinnen kam es zu einer Ovulationshemmung.

Zahl der Patienten	Ovarialfunktion	Prozentualer Anteil
37	Corpora lutea	77,0 %
5	keine Ovarialfunktion	10,2 %
3	Follikelaktivität	6,2 %
1	altes Corpus luteum	2,4 %
2	Ovarialcysten	4,2 %

Tab. IV: Tabellarische Übersicht von Douglaskopie bei 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie nach GUTIERREZ et al.

G. Pregnandiolausscheidung

Als letztes Kriterium, um eine Ovulation feststellen zu können, kann man noch die Pregnandiolausschüttung im 24-Stunden-Urin bestimmen. Pregnandiol ist das Abbauprodukt der Progesterone und wird in Form eines Glucuronids im Urin ausgeschieden. Während der Proliferationsphase liegt die Pregnandiolausscheidung immer unter 1 mg im 24-Stunden-Harn. Aber nach der Ovulation, wenn sich also im Ovar ein Corpus luteum gebildet hat, wird die Progesteronproduktion erhöht und damit auch die Pregnandiolausscheidung im Urin.
Unter der kontinuierlichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Medikation hat man eine erhöhte Pregnandiolausschüttung festgestellt (60). Man fand bei 28,5 % der Pregnandiolbestimmungen eine Menge von über 1 bis 2 mg im 24-Stunden-Urin (40,42,43). Diese Hormonbestimmungen zeigen ganz deutlich, dass bei den Patienten mit erhöhten Pregnandiolmengen eine Ovulation stattgefunden hat.

H. Besonderheiten

Auf einige Besonderheiten der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie soll noch kurz hingewiesen werden. Ein Problem der Antikonzeption generell stellt die Laktation unter ovulationshemmenden Kontrazeptiva dar. Da unter der Oestrogen-Gestagen-Kombinationstherapie bei 47,5 % des Patientengutes eine Hemmung der Laktation beobachtet wurde, unterzog man auch die Chlormadinonacetat-Medikation einer solchen Untersuchung. Wie die Arbeiten von MARTINEZ-MANAUTOU et alteres (45) dar-

legen, ergibt die kontinuierliche Verabreichung von 0,5 mg Chlormadinonacetat keine Laktationsbeeinträchtigung bei 84 % des Patientengutes und nur eine leichte Abnahme der Laktation bei den restlichen 16 %. Es kann deshalb angenommen werden, daß die tägliche Gabe von 0,5 mg Chlormadinonacetat bei laktierenden Frauen einen Konzeptionsschutz bietet ohne Hemmung der Laktation.

Eine ebenfalls unerwünschte Nebenwirkung, die durch den oestrogenen Anteil der Kombinationspräparate ausgelöst wird, ist eine pathologische Beeinflussung der Thrombozyten und der Plasma-Phosphatide. Ein Bericht von BOLTON et al. (6,11) befasst sich mit diesem Thema. Bei einer Verabreichung oraler Antikonzeptionsmittel mit Oestrogenkomponente, sowohl kombiniert als auch in Sequenz, ähnelte die Thrombozytenreaktion der von Patientinnen mit arteriellen Erkrankungen; und zwar erhöhte sich die Sensitivität der Thrombozyten auf Adenosindiphosphat. Der Nachweis wurde durch die Elektrophorese erbracht. Die erhöhte Thrombozyten-Sensitivität auf Adenosindiphosphat beruht auf einer Abnormalität der Lecithine der niedrig-molekularen Lipoproteide im Plasma. Unter dem Einfluß einer Labil-Plasma-Komponente verwandelt sich Lecithin in eine Substanz, welche die Thrombozyten beeinflußt. Wenn die Therapie abgesetzt wurde, normalisierten sich die Thrombozyten wieder. Eine alleinige Verabreichung von 0.5 mg Chlormadinonacetat hatte keine Wirkung auf die Thrombomyten.

Wie schon in einem vorangegangenen Kapitel erwähnt, stellt die Gefahr der Leberschädigung, hervorgerufen durch den Oestrogenanteil der Kombinationspräparate, besonders bei Vorschädigung eine Kontraindikation zur Verabreichung der Ovulationshemmer dar. MARTINEZ-MANAUTOU berichtet, daß die Leberfunktionsteste und PBI unter der 0,5 mg Chlormadinonacetatdauertherapie keine Veränderungen zeigten(42).

V. Eigenes Untersuchungsgut und Methodik

Im Nachfolgenden wird über unsere eigenen Ergebnisse bei der Prüfung der Dauertherapie mit 0,5 mg Chlormadinonacetat berichtet. Besonderes Gewicht wurde auf die klinische Wirksamkeit und auf auftretende Nebenwirkungen gelegt. Weiterhin wurde die Wirkung der Dauermedikation auf die Basaltemperaturkurve und die Vaginalzytologie beobachtet, während die Veränderungen des Cervixschleimes, an der Uterusschleimhaut und am Ovar in einer parallel laufenden Inauguraldissertation berücksichtigt werden, und im Rahmen dieser Arbeit nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden sollen.

Die Patienten, welche für die 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie ausgewählt wurden, rekrutierten sich aus dem Patientengut der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Homburg. Die Auswahl der Patientinnen wurde so getroffen, daß zur Untersuchung hauptsächlich Frauen mit erwiesener Fertilität und einem Lebensalter unter 45 Jahren herangezogen wurden. Abb. 6 zeigt die Altersverteilung der zur Untersuchung herangezogenen Frauen. Dabei ergab sich ein Durchschnittsalter der Patientinnen von 31 Jahren.

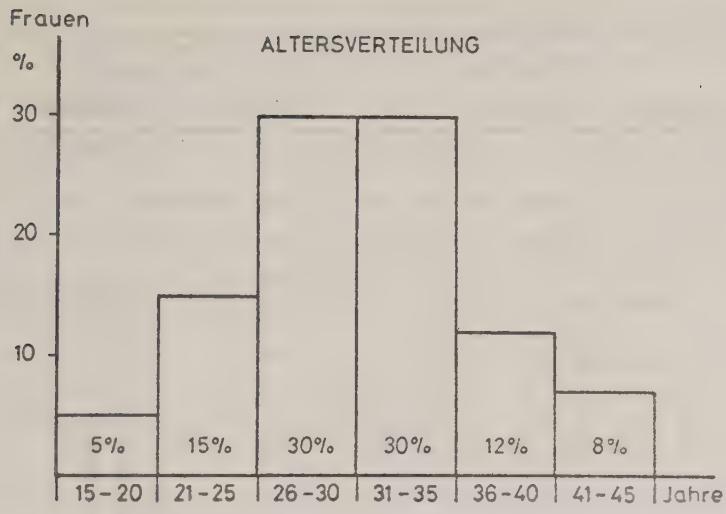


Abb. 6 Altersverteilung der Patientinnen, welche zur 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie herangezogen wurden.

Tabelle V gibt einen Überblick von der Geburtenzahl und unserer Patientinnen mit genauer Differenzierung in Partus und Abortus.

Die Anzahl der behandelten Zyklen belief sich auf 917 bei einem Patientengut von 83 Frauen. Abb. 7 gibt uns Auskunft über die Verteilung der einzelnen Zyklen auf die Patientinnen.

Eine besondere Berücksichtigung erhielten in diesem Kollektiv die Post-partum-Fälle; denn wie eingangs schon erwähnt wurde, soll die 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie keinen negativen Ein-

fluß auf die Laktation haben. Aus diesem Grunde wurden manche Frauen sofort nach der Geburt eines Kindes oder spätestens ab 6. Tage danach mit 0,5 mg Chlormadinonacetat therapiert.

Gesamtzahl (Partus u. Abortus	Zahl der Frauen	Differenzierung in Partus	Abortus
0	5	-	-
1	23	22	1
2	19	30	5
3	18	45	9
4	8	28	4
5	6	18	12
6	-	-	-
7	1	-	7
8	1	7	1
9	1	9	-

Tabelle V: Anzahl der Geburten von den Patientinnen, die in die Untersuchung mit 0,5 mg Chlormadinonacetat aufgenommen wurden.

Die 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie unterscheidet sich im Einnahmeschema von den üblichen Methoden der Ein- und Zweiphasentherapie. Während bei der Ein- und Zweiphasentherapie die Tabletteneinnahmen zyklisch, nämlich vom 5. bis 24. Zyklustag, verabreicht werden, muß die Chlormadinonacetat-Pille kontinuierlich eingenommen werden. Es handelt sich also um eine kontinuierliche Gabe von täglich 0,5 mg Chlormadinonacetat. Die Tabletten müssen auch während der Menstruationsblutungen eingenommen werden. Mit dieser Anordnung hofft man die Tabletteneinnahmefehler auf ein

Minimum reduzieren zu können. Dabei ist hauptsächlich an die unterentwickelten Völker gedacht, bei denen man zum Teil noch mit Analphabeten rechnen muß. Abb. 8 illustriert den Einnahmemodus von 0,5 mg Chlormadinonacetat. Die Abbildung macht uns deutlich, daß man bestrebt war, jedes Einnahmerisiko zu beseitigen. Damit die Frauen auch ganz sicher sein können, daß sie jeden Tag ihre Pille eingenommen haben, sind auf der Tablettenpackung die einzelnen Wochentage angegeben. Im allgemeinen wurde den Patientinnen angeraten, damit sie auch wirklich keine Tablette vergessen, die tägliche Tabletteneinnahme am Morgen oder am Abend immer zu derselben

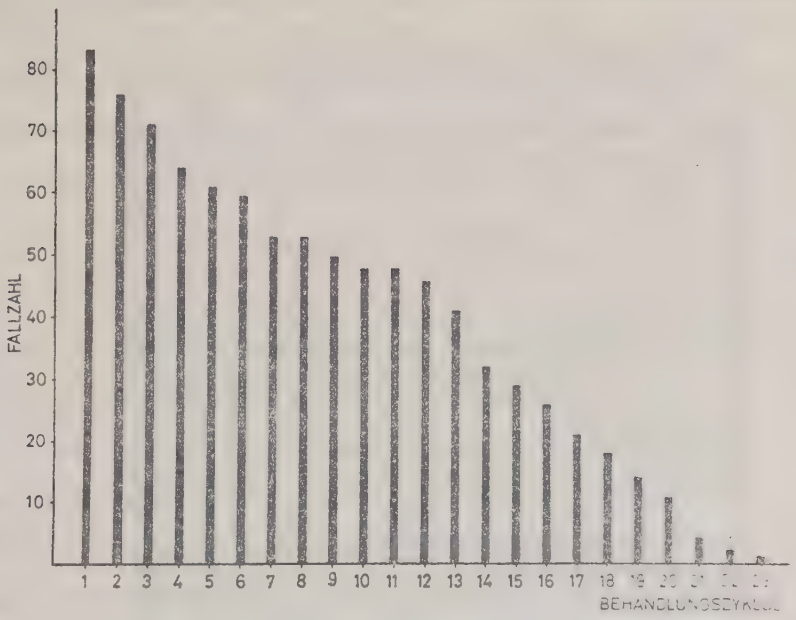


Abb. 7: Verteilung der behandelten Zyklen auf die Anzahl der mit 0,5 mg Chlormadinonacetat behandelten Patientinnen.

Zeit vorzunehmen und mit einer sonst zur gleichen Zeit gewohnten Handlung zu verbinden. Wenn aber eine Patientin einmal eine Tablette vergessen hatte, dann konnte diese, falls der vorgesehene Einnahmetermin nicht länger als 12 Stunden zurücklag, noch nachträglich eingenommen werden. Wenn der Einnahmefehler aber über 12 Stunden zurücklag, dann sollte keine Tablette mehr nachträglich genommen werden. Dieser Einnahmefehler musste aber auf der Basalkurve vermerkt werden.

Die Behandlung erfolgte vorwiegend ambulant. Die Patientinnen wurden aufgefordert, sich regelmässig zu den festgesetzten Kontrolluntersuchungen einzufinden. Nach der ersten eingehenden Untersuchung

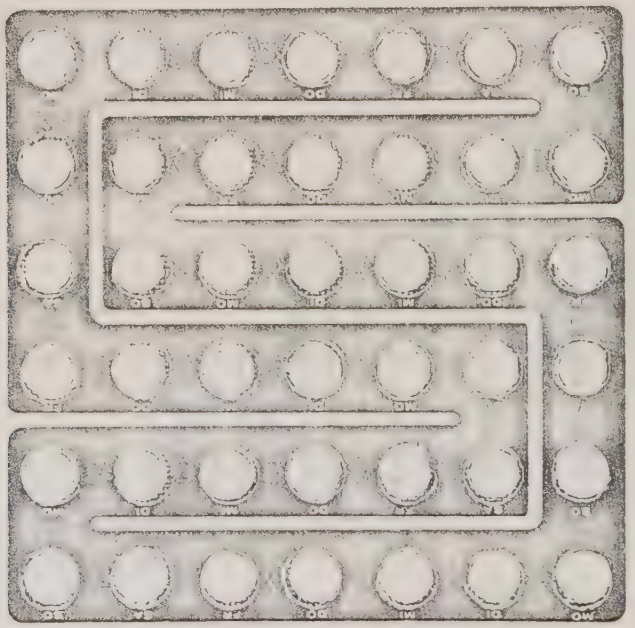


Abb. 8: Einnahmepackung der Chlormadinonacetat-Therapie.

wurden die Kontrolluntersuchungen alle vier Wochen und später alle acht Wochen durchgeführt. Neben der täglichen Tabletteneinnahme wurde von den Patientinnen noch die exakte Führung eines Menstruationskalenders und die genaue Aufzeichnung der Basaltemperaturkurve gefordert. Zur Erleichterung dieser Arbeit erhielten die Frauen standardisierte, übersichtliche und leicht verständliche Vordrucke, auf die neben den Morgentemperaturen auch die Blutungen nach Dauer und Stärke einzutragen waren. Andererseits wurden die Patientinnen auch angehalten, alle Nebenwirkungen einzutragen und vor allem auch die Tabletteneinnahmefehler. Die Patientinnen wurden vor und während der Behandlung von ärztlicher Seite eingehend mit den Problemen vertraut gemacht, die sich bei einer ambulanten Hormontherapie einstellen können. Ausserdem wurden weitere Fehlerquellen dadurch weitgehend ausgeschaltet, dass die Patientinnen stets vom gleichen Arzt betreut und behandelt wurden.

Um eine eindeutige Aussage über die Veränderung des Vaginalepithels während der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie machen zu können, wurden zu verschiedenen Zyklusphasen Vaginalabstriche abgenommen. Im einzelnen entnahmen wir für die hormonale Zytodiagnostik mit Watteträgern jeweils zwei Abstriche von dem oberen Drittel der seitlichen Scheidenwände, die dann auf einem Objektträger ausgestrichen wurden. Nach zweistündiger Fixierung des Smears in einem Gemisch von 96 %igem Alkohol und Äther zu gleichen Teilen, erfolgte dann die Färbung nach PAPANICOLAOU (62, 67, 76).

VI. Klinisch-experimentelle Ergebnisse

A. Klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen

Bei unseren Untersuchungen mit o,5 mg Chlormadinonacetat gehörte dem kontrazeptiven Effekt unser Hauptinteresse. Andere medizinische Indikationen spielten nur sekundär eine Rolle. Der Konzeptionsschutz unter täglicher o,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie war nicht vollkommen. In unserem Kollektiv kam es bei zwei von 83 Frauen zu einer Gravidität. Eine Patientin hat im ersten Behandlungszyklus, die zweite im siebten konzipiert. Während bei der Gravidität im ersten Behandlungszyklus noch eine Übergangsphase vorlag, - die Patientinnen wurden vor Therapiebeginn unterrichtet, daß im ersten Behandlungsmonat eine Konzeption möglich sei - muß man die zweite Schwangerschaft eindeutig als Versager werten, zumal kein Tabletteneinnahmefehler vorlag. Bei der Frühkonzipierenden kam es im vierten Schwangerschaftsmonat zu einem Abort. Die andere Schwangerschaft wurde normal ausgetragen. Wenn man die 2 Graviditäten auf 100 Frauenjahre bezieht, dann erhält man bei 917 behandelten Zyklen einen Pearl-Index von 2,5.

Während es nach dem Einnahmemodos Ein- und Zweiphasentherapie nach der Verabreichung der letzten Tablette bald darauf zu einer Abbruchblutung kommt, liegen bei der Chlormadinonacetat-Dauertherapie andere Verhältnisse vor. Deshalb kommt es auch bei den meisten Patientinnen nicht zu einem regelmäßigen Zyklus, sondern die Zykluslänge variiert. Abbildung 9 zeigt in einem Überblick die

jeweiligen Zykluslängen:

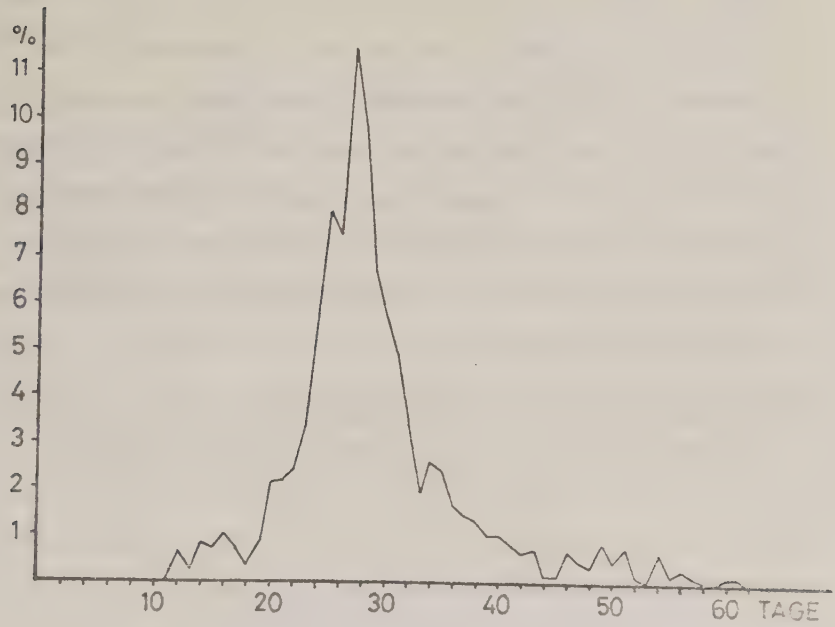


Abb. 9: Überblick über die einzelnen Zykluslängen unter der 0,5 mg Chlormadionacetat-Dauertherapie

Es ist deutlich zu erkennen, daß die Zyklen von 22 - 35 Tagen mit 86,7 % weitaus am häufigsten auftreten. Kürzere und längere Zyklen, nämlich von 10 - 22 Tagen mit 5,6 % und solche über 30 Tage mit 8,7 % halten sich ungefähr die Waage. Eine Zykluslänge von über 60 Tagen wurde bei 1,4 % der behandelten Zyklen festgestellt. Bei den Zykluslängen von über 30 Tagen muß noch vermerkt werden, daß ein Drittel dieser Zyklen von Patientinnen stammt, welche direkt post partum therapiert wur-

den. Es ist daher gut möglich, daß diese Patientinnen nach der Geburt, wie ja auch sonst üblich eine gewisse Anlaufzeit benötigten, um einen normalen Zyklus aufzubauen. Die Zykluslängen von über 60 Tagen muß man schon als Amenorrhoe gelten lassen, besonders da erst durch Duogynon eine Blutung hervorgerufen werden konnte. Es entstanden also unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie in 1,4 % der Zyklen eine Amenorrhoe. Deshalb ist es nicht angebracht, Patientinnen mit sekundärer Amenerrhoe oder Oligomenorrhoe der Chlormadinonacetat-Dauertherapie zu unterziehen.

Auch die Dauer der Abbruchblutungen ist sehr verschieden. Abbildung 10 gibt die Dauer der Abbruhhblutungen wieder:

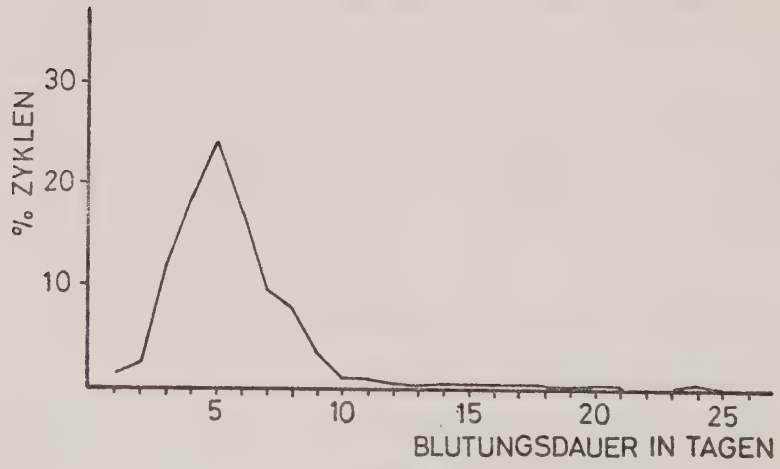


Abb. 10: Dauer der Abbruchblutungen unter der kontinuierlichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie

Wir sehen ganz deutlich, daß das Gros der Abbruchblutungen zwischen 2 und 8 Tagen liegt. Aber des öfteren gab es auch Blutungen, die zwischen 14 - 25 Tagen, ja sogar über 50 Tage andauerten.

Mit dem enormen Aufschwung, den die Entwicklung der Antikonzeptiva in den letzten Jahren genommen hat, war auch die pharmazeutische Industrie immer mehr bemüht, die vorhandenen Nebenwirkungen auf ein Minimum zu reduzieren. Diese Überlegungen waren einerseits rein medizinischer,Natur, aber auf der anderen Seite spielten auch merkantile Gesichtspunkte eine große Rolle. Ausgehend von solchen Überlegungen wurde die Minipille entwickelt. Man versprach sich von der alleinigen Gestagenverabreichung ohne die lästige Oestrogenbeigabe eine Minderung der Beschwerden. Im Folgenden soll nun auf die Verträglichkeit von 0,5 mg Chlormadinonacetat in der Dauertherapie eingegangen werden. Zweckmäßigerweise unterscheidet man bei den Nebenerscheinungen der kontrazeptiven Substanzen einmal Störungen, die während der

Blutungsanomalien	Anzahl der Patientinnen	Anzahl der Zyklen
Ohne Blutungsanomalien	22 (26,5 %)	735 (80,1 %)
Durchbruchsblutungen	54 (65,1 %)	169 (9,1 %)
Spottings		(9,4 %)
Amenorrhöe	7 (8,4 %)	13 (1,4 %)

Tab. VI: Die Veränderungen im Zyklusverlauf unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie

Zyklusverlaufes eintreten und dann noch allgemeine Nebenerscheinungen.

Bei den Störungen während des Zyklusverlaufes handelt es sich um Zwischenblutungen; das sind Blutungen, die ausserhalb der Abbruchblutungen unter der Behandlung auftreten. Dabei unterscheidet man Schmierblutungen oder „Spottings" und die stärkeren Durchbruchsblutungen. Die Tabelle VI zeigt die von uns beobachteten Störungen im Zyklusverlauf unter 0,5 mg Chlormadinonacetat. Dabei wurden auch die ausbleibenden Blutungen über 60 Tage als Amenorrhoe berücksichtigt. Wir finden bezogen auf die Anzahl

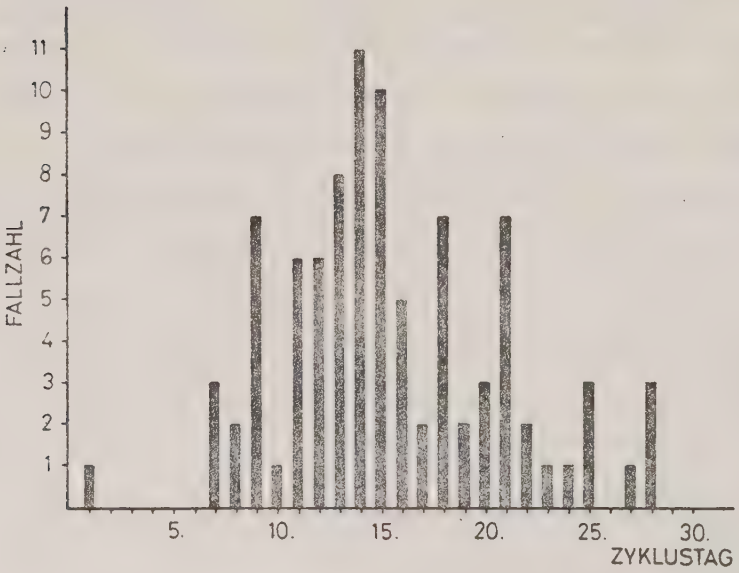


Abb. 11: Zeitliches Auftreten der Spottings unter der Dauermedikation von 0,5 mg Chlormadinonacetat.

der Patientinnen in 65,1 % Durchbruchsblutungen und Spottings und bei 8,4 % eine Amenorrhoe. Bezogen auf die Anzahl der Zyklen haben wir in 9,1 % Durchbruchsblutungen, in 9,4 % Spottings und in 1,4 % eine Amenorrhoe festgestellt.

An welchem Behandlungstag die Spottings und die Durchbruchsblutungen aufgetreten sind, macht das Säulendiagramm der Abb. 11 und Abb. 12 deutlich. Aus diesen Diagrammen wird klar ersichtlich,

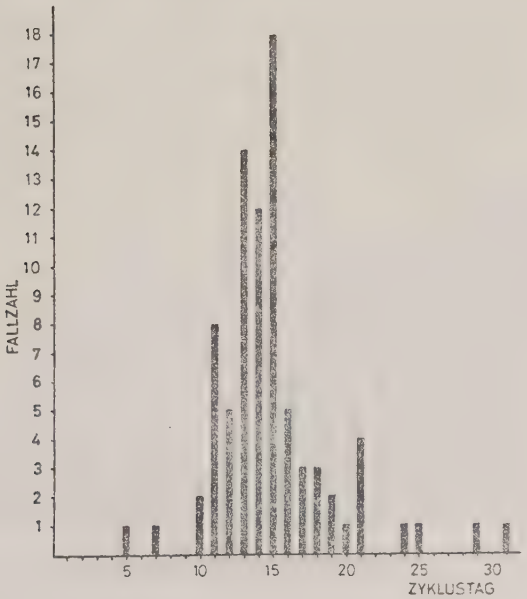


Abb. 12: Zeitliches Auftreten der Durchbruchsblutungen unter der Dauermedikation von 0,5 mg Chlormadinonacetat.

daß die Zwischenblutungen, sowohl die Spottings als auch die Durchbruchsblutungen, vorwiegend zwischen dem 10. bis 25. Zyklustag liegen mit einem Maximum am 13. bis 15. Zyklustag. In diesem Zusammenhang ist es noch ganz interessant, dass die Frequenz der Zwischenblutungen in einer gewissen Abhängigkeit von der Behandlungsdauer steht. Dies demonstriert nachdrücklich die Abbildung 13, in der die Zwischenblutungsquote nach entsprechender Zyklusfolge aufgetragen ist. An Hand der Abb. 13 kann man eine eindeutige Aussage darüber machen, dass die Zahl der Zwischenblutungen mit fortlaufender Behandlung abnimmt.

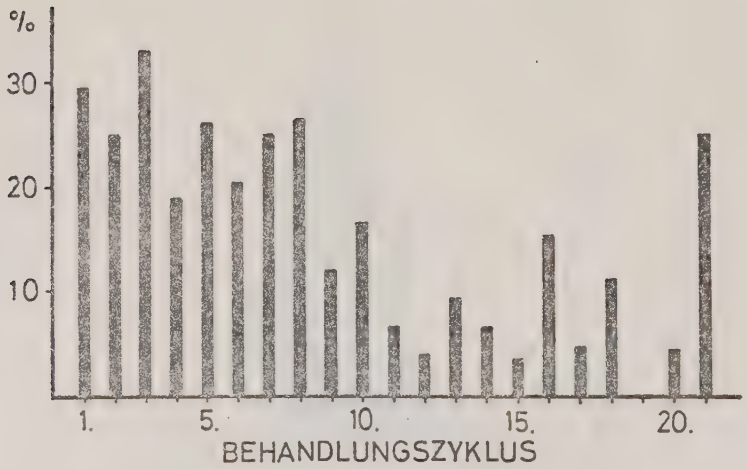


Abb. 13: Häufigkeit der Zwischenblutungen in Abhängigkeit von fortlaufender Chlormadinonacetat-Therapie.

917 Zyklen hatten 18,5 % Spottings und Durchbruchsblutungen. Davon entfallen auf die ersten fünf Zyklen 10,3 % und auf die nächsten 5 Zyklen 5,8 %. Einen deutlichen Abfall kann man ab dem elften Behandlungszyklus feststellen, so dass auf die restlichen Zyklen lediglich noch 2,4 % Zwischenblutungen entfallen.

Neben den Zwischenblutungen legten wir noch besonderen Wert auf die Erfassung der allgemeinen Nebenwirkungen. Wir waren dabei stets bemüht, alle Beschwerden durch eingehende Befragung der Patientinnen zu ermitteln. Wir sind uns natürlich im klaren, dass bei einer solchen Befragung eine gewisse Subjektivität der Beurteilung nicht zu umgehen war. Doch auf der anderen Seite haben wir alles unternommen, um ein genaues Werturteil zu erlangen. Im einzelnen sind wir so vorgegangen, dass wir zu Beginn der Therapie alle Beschwerden und Leiden, unter welchen die Patientinnen zu dieser Zeit litten bzw. welche sie schon durchgemacht haben, erfragt haben. Danach wurden die Frauen genau aufgeklärt, wie sie den Menstruationskalender und die Basalkurven führen sollten. Hierbei wurden sie noch besonders darauf aufmerksam gemacht, dass sie auf ihren Vordrucken auch die während des Zyklus auftretenden Krankheiten und Nebenwirkungen eintragen sollten. In der Hormonsprechstunde wurde dann näher auf die angeführten Beschwerden eingegangen und nach Heftigkeit und Massnahme gefragt, die gegen diese Beschwerden unternommen wurden. Auf keinen Fall wurde den Patientinnen irgend eine Krankheit oder Beschwerde suggeriert, indem man ihnen irgendwelche Symptome vortrug, welche hätten auftreten können. Im Gegenteil, nach einigen Sprechstunden

Nebenerscheinungen	bei 83 Patientinnen in 917 Zyklen	
Nervosität	2 (2,4 %)	2 (0,2 %)
Kopfschmerzen, Schwindel	10 (12,0 %)	15 (1,6 %)
Magen-Darm-Syndrom	14 (16,9 %)	18 (2,0 %)
Mastodynie	7 (8,4 %)	8 (0,9 %)
Fluor	1 (1,2 %)	2 (0,2 %)
Beinsyndrom	4 (4,8 %)	5 (0,5 %)
Akne	1 (1,2 %)	1 (0,1 %)
Allergie	4 (4,8 %)	7 (0,8 %)
Unterbleibsschmerzen	11 (13,3 %)	12 (1,3 %)
Haarausfall	5 (6,0 %)	3 (0,3 %)
Libido-Abnahme	2 (2,4 %)	-
Libido-Zunahme	1 (1,2 %)	-
Beinoedem	2 (2,4 %)	4 (0,4 %)
Kreuzschmerzen	10 (12,0 %)	17 (1,9 %)
Absetzen wegen Unverträglichkeit	8 (9,6 %)	

Tab. VII: Die Häufigkeit der allgemeinen Nebenerscheinungen unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie.

mit denselben Patientinnen hatte man bei der geringen Anzahl des Patientengutes einen so guten Überblick von den einzelnen Personen gewonnen, dass man genau sagen konnte, welche Frau die Beschwerden übertrieben darstellte und welche die Wahrheit sagte. Auf der Tabelle VII sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengestellt. Die beobachteten Nebenwirkungen sind auf die

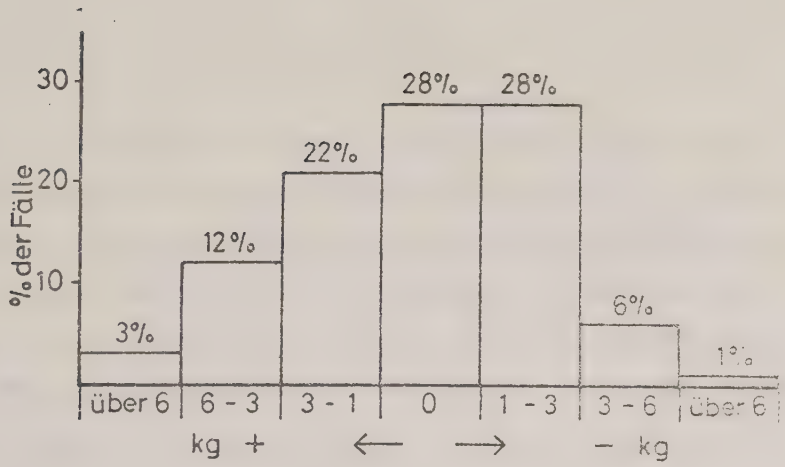
behandelten Zyklen und auf die Anzahl der Patientinnen bezogen. Unter der kontinuierlichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie liegt das Magen-Darm-Syndrom mit 16,9 % der Patientinnen und 2 % der behandelten Zyklen an erster Stelle. Sehr stark wurden die Patientinnen noch von Kopfschmerzen und Schwindelgefühl geplagt, nämlich 12 % der behandelten Frauen in 1,6 % der Zyklen. Auf der Beschwerdenskala fallen noch die Unterleibsschmerzen bei 13,3 % der Patientinnen und die Kreuzschmerzen bei 12 % der behandelten Frauen ins Auge. Unter Mastopathie haben 8,4 % der Patientinnen zu leiden und 4,8 % unter Allergie. Fünf Patientinnen waren von Haarausfall betroffen, wobei eine Frau wegen dieser Nebenerscheinungen aus dem Kollektiv ausscheiden musste. Doch damit sind auch schon die schwersten Nebenwirkungen aufgezählt. Die folgenden Beschwerden traten nur ganz gering in Erscheinung: Fluor, Beinsyndrom, Akne, und Libidozunahme bzw. -abnahme. Wegen Unverträglichkeit mussten 8 Patientinnen, dies sind 9,6 % des Kollektivs, aus der Chlormadinonacetat-Dauertherapie ausscheiden. Ursachen für die Absetzung waren: Gehäufte Zwischenblutungen, Dauerblutungen, eine Allergie, Amenorrhoe, Beinsyndrom und eine völlige Unverträglichkeit mit Kreuzschmerzen, Übelkeit, Bartwuchs, Akne, Schlaflosigkeit und Nervosität. Einmal wurde eine Schilddrüsenvergrösserung festgestellt. Bei dieser Patientin lag schon vor Therapiebeginn eine Jodfehlverwertung und ein sichtbarer Kropf vor. Aus diesen Gründen stand sie ständig unter einer Substitutionsmedikation. Unter der Chlormadinonacetat-Therapie kam es zwar nicht zu klinischen Erscheinungen, aber die Patientin klagte über eine Vergrösserung der Schilddrüse. Obwohl die Vergrösserung

der Schilddrüse nach Absetzung der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie zurückging, kann nicht mit Sicherheit festgestellt werden, ob diese Schilddrüsenvergrößerung tatsächlich auf die Chlormadinonacetat-Dauertherapie zurückzuführen ist oder auf eine primär fehlerhafte Therapie der Schilddrüsenerkrankung. Berichte aus England über die Schilddrüsenfunktion unter täglicher 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie versichern, daß die Funktionsteste, welche bei 8 Patientinnen über 3 - 12 Monate durchgeführt wurden, nur geringe Schwankungen ergaben (75).

Auf jeden Fall kann man feststellen, daß ophthalmologische Manifestationen, Auftreten von Thrombosen oder ikterische Beschwerden, wie sie oft durch die Oestrogenkomponente bei Kombinationspräparaten hervorgerufen werden, nicht beobachtet wurden.

Eine eigene Erwähnung verdienen noch die Gewichtsveränderungen. Denn gerade die Gewichtzunahme ist, ob mit oder ohne Anti-Baby-Pille ein wichtiges Problem im Leben einer jeden Frau. Deshalb gilt neben dem Konzeptionsschutz die erste Frage einer jeden Probandin der eventuellen Gewichtzunahme. Die folgende Tabelle VIII gibt einen Überblick der von uns gemessenen Gewichtsveränderungen. Wir gingen dabei so vor, daß wir jede Patientin nach der Hormonsprechstunde mit den Kleidern gewogen haben. Dabei wurde nicht auf das einzelne Gramm, sondern nur auf größere Gewichtsveränderungen Wert gelegt. Die Tabelle demonstriert, daß sich Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme und unverändertes Gewicht ungefähr die Waage halten. 27,8 % der Patientinnen hatten keine Gewichtsveränderungen. Gewichtsabnahmen mit 37,5 % der Patientinnen und Gewichtszunahmen mit 39,8 % sind fast gleich. Aus unseren Erfahrungen in

der Hormonsprechstunde kann auch berichtet werden, daß es nur wenige Patientinnen gab, die sich über eine Gewichtszunahme beklagten bzw. deshalb auf ein anderes Präparat umgesetzt werden wollten. Erwähnenswert ist noch, daß einige Patientinnen angaben, manchmal einen richtigen Heißhunger zu verspüren.



Tab. VIII: Körpergewicht von Patientinnen die täglich mit 0,5 mg Chlormadinonacetat- behandelt wurden.

B. Wirkung des Präparates auf die Basaltemperatur

Das Verhalten der Basaltemperatur unter der täglichen Chlormadinonacetat-Dauertherapie ist für uns von besonderem Interesse, da wir durch den Verlauf der Basaltemperatur unter Umständen auf den Wirkungsmechanismus der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Pille schließen können. Außerdem läßt sich damit der thermogenetische Effekt der zu untersuchenden Substanz feststellen.

Beim ovulatorischen Zyklus zeigt die Basalkurve einen biphasischen Verlauf. Während der Proliferationsphase und zum Zeitpunkt des Follikelsprungs ist die Temperatur niedrig. Mit dem Beginn der Sekretionsphase am 14. - 16. Zyklustag, wenn das Corpus luteum in Funktion tritt, erfolgt ein Temperaturanstieg von 0,5 - 0,8 Grad C. Mit Beginn der Menstruationsblutung sinkt die Temperatur wieder ab. Die Temperaturerhöhung wird durch Einwirkung des Gelbkörperhormons auf das im Zwischenhirn lokalisierte Temperaturzentrum hervorgerufen. Falls ein solcher ovulatorischer, biphasischer Basalkurvenverlauf vorliegt, würde das dokumentieren, daß die tägliche 0,5 mg Chlormadinonacetat-Verabreichung eine Ovulationshemmung nicht herbeiführt und daß der antikonzeptionelle Effekt in einem anderen Wirkungsmodus zu suchen ist.

Bei unseren Untersuchungen wurden während 737 Zyklen die tägliche Morgentemperatur gemessen. In der Tabelle IX wird der Verlauf der einzelnen Basalkurven dargestellt. 27 % der gemessenen Zyklen sind hyperthern, woraus man schließen kann, daß in diesen Fällen die tägliche Chlormadinonacetat-Verabreichung

durch einen thermogenetischen Effekt eine deutliche Temperaturerhöhung hervorgerufen hat. Von ganz besonderem Interesse sind die 12,2 % Zyklen mit biphasischem Verlauf. Denn damit wird deutlich dokumentiert, daß in vielen Fällen durch die tägliche 0,5 mg Chlormadinonacetat-Medikation eine Ovulationshemmung nicht erreicht wird; denn einem biphasischen Basalkurvenverlauf entspricht eine Ovulation. Mit 60,8 % stehen die monophasischen hypothermen Kurven bei weitem an der Spitze der gemessenen Werte, wobei hier eine fehlerhafte Messung durch die Patienten vorliegen könnte, da dieser Kurvenverlauf den pharmakologischen Eigenschaften des Chlormadinonacetats nicht entspricht.

Verhalten der Basalkurve	Gemessene Zyklen	Prozentualer Anteil bei 737 Zyklen
monophasisch hypotherm	448	60,8 %
monophasisch hypotherm	119	27,0 %
biphasisch	90	12,2 %

Tab. IX: Das Verhalten der Basaltemperatur unter der kontinuierlichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie.

C. Wirkung auf die Vaginalcytologie

Um eine genaue Auskunft über das Proliferationsverhalten des Vaginalepithels zu erhalten, wurden in regelmäßigen Abständen Vaginalabstriche angefertigt. Über das methodische Vorgehen bei diesen Abstrichen wurde bereits in einem vorhergehenden Kapitel berichtet. Bei der Beurteilung der Vaginalcytologie kam es uns

hauptsächlich auf zwei Fragestellungen an: Einmal sollte anhand der cytologischen Veränderungen der gestagene Effekt von 0,5 mg Chlormadinonacetat geprüft werden; zweitens sollte herausgefunden werden, ob es unter der Chlormadiononacetat-Therapie zu einer Ovulation kommt.

Bei einem normalen ovulatorischen Zyklus wird das cytologische Vaginalbild anfangs von der reinen Oestrogenwirkung geprägt. Die Kriterien der Oestrogenwirkung bei der geschlechtsreifen Frau sind eine Ausreifung des vorher nur mittelhoch proliferierten Vaginalepithels, eine Eosinophilie und eine Kernpyknose der Oberflächenzellen. In der zweiten Zyklushälfte kommt es dann zum Abklingen des Oestrogeneffektes und Einsetzen der Progesteronwirkung. Die spezifische Wirkung des Progesterons äußert sich im Scheidenepithel durch schrittweises Verschwinden der eosinophilen pyknotischen Zellen, durch Fältelung und Einrollung der Zellränder, sowie vor allem durch eine Zellverklumpung aufgrund einer gesteigerten Desquamation der Zellen aus den mittleren Schichten des Epithelverbandes (62). Da die Veränderungen des Vaginalepithels eine bedeutende Aussage über den Wirkungsmechanismus der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie aussagen können, haben wir zwei Methoden zur Funktionsdiagnostik des Vaginalepithels ausgewählt. Einmal haben wir die Beurteilung des Funktionszustandes des Scheidenepithels allein aufgrund des cytologischen Eindrucks im Zusammenhang mit den Zyklusdaten (behandelter Zyklus und Menstruationstag) durchgeführt. Um diese Befunde noch weiter zu überprüfen, wurde zweitens durch Auszählung der Vaginalzellen der Karyopyknoseindex, der Eosinophilie- und der Reifungsindex

Zyklustag	Anzahl der abgenommenen Vaginalsmears	insgesamt behandelter Zyklus
1	2	XI, XIV
4	1	V
5	2	X, XV
6	1	XVII
7	2	VIII, XIV
8	1	XV
9	3	III, VIII, IX
10	2	VII, XXI
11	3	X, XIII, XIV
12	3	II, V, VII
13	3	VIII, XI, XII
14	3	III, VII, X
15	3	V, VII, XV
16	4	IV, V, VIII, X
17	7	V, V, VIII, XI, XVII, XX[illegible]
18	6	II, III, V, X, XI
19	3	I, X, XI
20	2	I, VI
21	4	I, VII, VII, XX
22	5	II, IV, V, VIII, XIII
23	1	X
24	2	I, V
25	2	III, III
26	3	VII, VIII, XIV
27	-	
28	3	IV, VII, IX, XII
29	1	VI
30	2	V, XIV
31	1	V
32	1	VI
33	2	IV, VI
34	1	X
36	1	II
37	1	VI
61	1	III
103	1	II
125	1	IX

Tab. X: Zusammenstellung der Smearentnahmen unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie

bestimmt. Gerade für die oestrogene Stimulation ist der Karyopyknoseindex ein objektives Maß, da er durch sekundäre Einflüsse kaum verändert wird. Bei der Beurteilung dieser Vaginalsmears stützen wir uns auf die von STOLL et al. (68), PUNDEL (54, 55), ZINSER (76) und SMOLKA (67) beschriebenen Wirkungsbilder.

Während der täglichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie wurden von den 83 Patientinnen insgesamt 85 Vaginalsmears entnommen. In der Tabelle X werden die Vaginalabstriche im Hinblick auf den behandelten Zyklustag zahlenmäßig zusammengestellt. Aus der Tabelle X ist ersichtlich, daß wir von fast jedem Zyklustag einen Smear besitzen, so daß eine cytologische Aussage über den Zyklusverlauf gegeben werden kann. Außerdem kann man noch erkennen, daß zwischen dem 9. und 22. Zyklustag, also zu einem Zeitpunkt, an dem man eine Ovulation erwarten kann, gehäuft Vaginalsmearentnahmen durchgeführt wurden.

Unsere erste Beurteilung des Vaginalepithels bezog sich nur auf den cytologischen Aspekt. Es sollte lediglich festgestellt werden, ob die cytologischen Veränderungen auch dem Zyklustag entsprechen. Zur Beurteilung wurden deshalb neben den cytologischen Präparaten noch die Basaltemperaturkurve, der Zyklustag und die Anzahl der behandelten Zyklen herangezogen. Tabelle XI gibt das Ergebnis dieser Fragestellung wieder. Aus der Tabelle geht hervor, daß der überwiegende Anteil der Vaginalsmears, nämlich 82,3 %, ein zyklusgerechtes Bild aufweist. Lediglich bei 8,2 % der Zyklen entspricht das cytologische Bild des Vaginalepithels nicht dem

entsprechenden Menstruationstag. Eine Atrophie des Vaginalepithels fand sich bei zwei Smears von sekundär amenorrhoischen Frauen. Bei 66 % der abgenommenen Smears war der Oestrogeneffekt gut, bei 23,7 % mäßig und bei 10,3 % schlecht. Der Gestageneffekt konnte ebenfalls bei 66 % der Smears als gut bezeichnet werden, bei 3,5 % als schlecht, bei 17,6 % als beginnend, bei 2,3 % als fraglich und bei 10,6 % als noch nicht vorhanden.

Beurteilung der Smears	Anzahl der Fälle	Prozentualer Anteil
Zyklusgerecht	70	82,3 %
nicht zyklusgerecht	7	8,2 %
fraglich	6	7,1 %
Atrophie	2	2,4 %

Tab. XI: Beurteilung der cytologischen Veränderungen während der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie im Vergleich zum entsprechenden Zyklustag

Anschließend wurde der Eosinophilie-, der Pyknose- und der Reifungsindex erfaßt. Während der Eosinophilie- und der Pyknoseindex eine eindeutige Aussage über die oestrogene Wirkung liefern, kann man aus dem Reifungsindex auf die jeweils vorliegende Zyklusphase schließen. Die Abbildungen 14 und 15 zeigen den Eosinophilie- und den Pyknoseindex der Vaginalsmears, die unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie entnommen wurden. Es geht daraus hervor, daß der Eosinophilieindex ein Maximum zwischen dem

15. und 21. Zyklustag hat, und die Kurve des Pyknoseindex das Maximum zwischen dem 11. und 21. Tag. Außerdem ist ein deutlicher Abfall des Eosinophilie- und Pyknoseindex nach dem 21. Zyklustag zu erkennen. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß es unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie zu einer Ovulation kommt.

Auch die Auswertung des Reifungsindex scheint für diese Annahme einen Beweis zu liefern. Beim Reifungsindex haben wir die Basalzellen, Parabasalzellen, Intermediärzellen und Superficialiszellen prozentual ausgezählt. Dabei haben wir fast nie Basal-

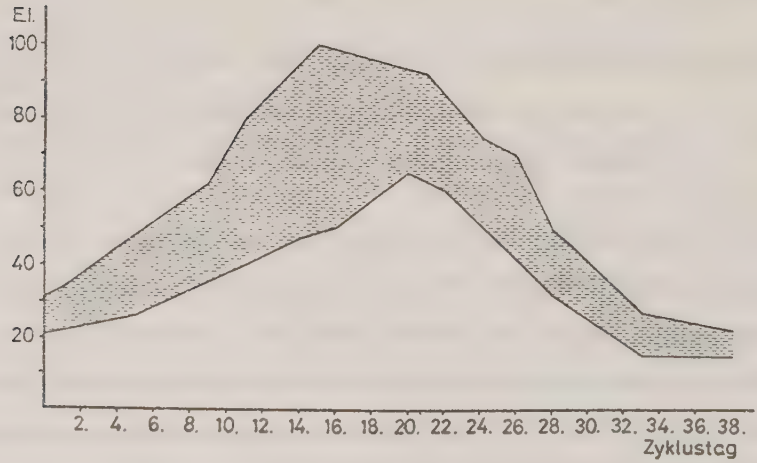


Abb. 14: Eosinophilieindex unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie in Anlehnung an die von PUNDEL gegebenen Kurven (54, 55)

zellen oder Parabasalzellen gefunden. Die Intermediärzellen und Superficialiszellen haben wir dann prozentual in Abbildung 16 in einem Säulendiagramm aufgetragen. Die Intermediärzellen bilden die Basis und die Superficialzellen nehmen die obere Hälfte der Säule ein. In einem normalen Zyklus nehmen die Superficialzellen gegen die Ovulation immer mehr zu, um dann nach dem Auftreten von Progesteron wieder abzunehmen. In unserem Säulendiagramm ist dieses Verhalten genau zu erkennen: Es kommt zu einer Zunahme der Superficialzellen bis zum 20. Zyklustag

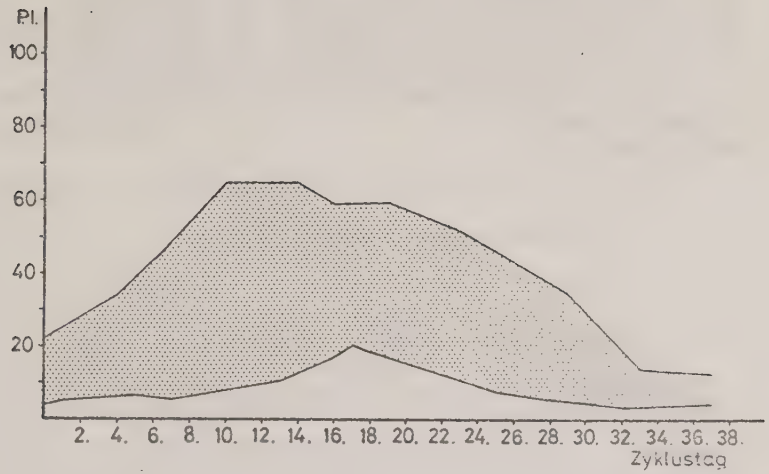


Abb. 15: Pyknoseindex der cytologischen Vaginalbilder unter der täglichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie in Anlehnung an die von PUNDEL (54) und SMOLKA (67) vorgegebenen Kurven.

mit anschließender deutlicher Abnahme. Auch der Reifungsindex dokumentiert somit, daß es unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie zu einer Ovulation kommt.

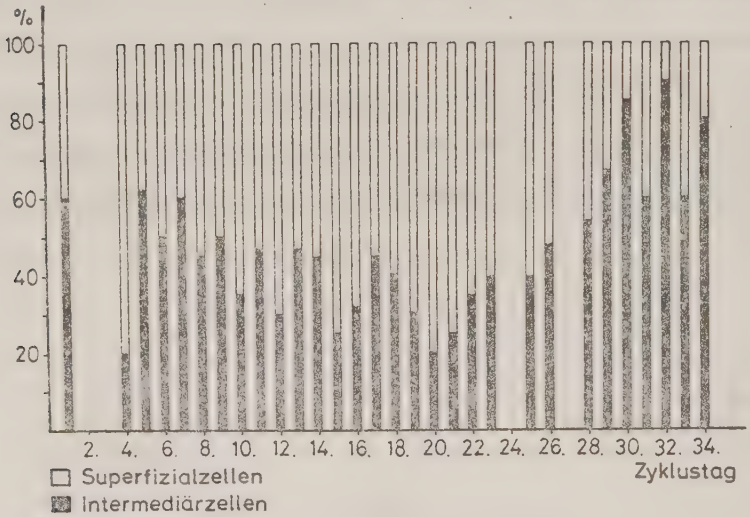


Abb. 16: Reifungsindex der cytologischen Vaginalbilder unter der täglichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie.
Oberer Anteil der Säulen = Superficialzellen
Unterer Anteil der Säulen = Intermediärzellen

Zur Illustration dieser cytologischen Befunde sollen zum Abschluß noch zwei Bilder von Vaginalabstrichen gezeigt werden. Die Auswahl der Bilder wurde so vorgenommen, daß eine Aufnahme die Phase vor der Ovulation dokumentiert mit einem maximalen

Eosinophilieindex und vor allem einer deutlich ausgeprägten Pyknose. Abbildung 17 gibt diesen praeovulatorischen Zustand wieder.

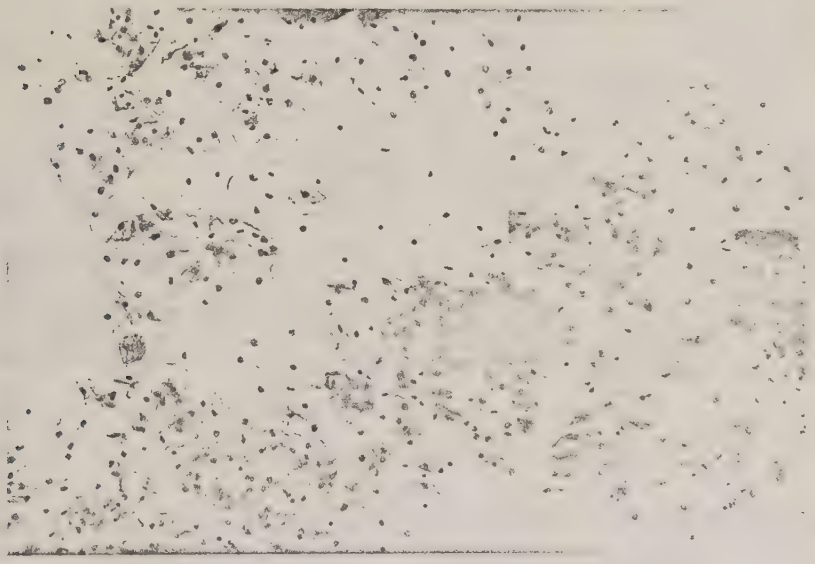


Abb. 17: Cytologische Veränderungen des Vaginalepithels unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie am 12. Zyklustag. Präparat Nr. I/6549B; Färbung: Papanicolaou; Vergrösserung :100 fach.

Das letzte cytologische Bild gibt einen Eindruck von der postovulatorischen Zyklusphase unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie. Man sieht auf der Abbildung 18 ganz deutlich die Fältelung und Einrollung der Zellränder und vor allem auch die Zellverklumpung.

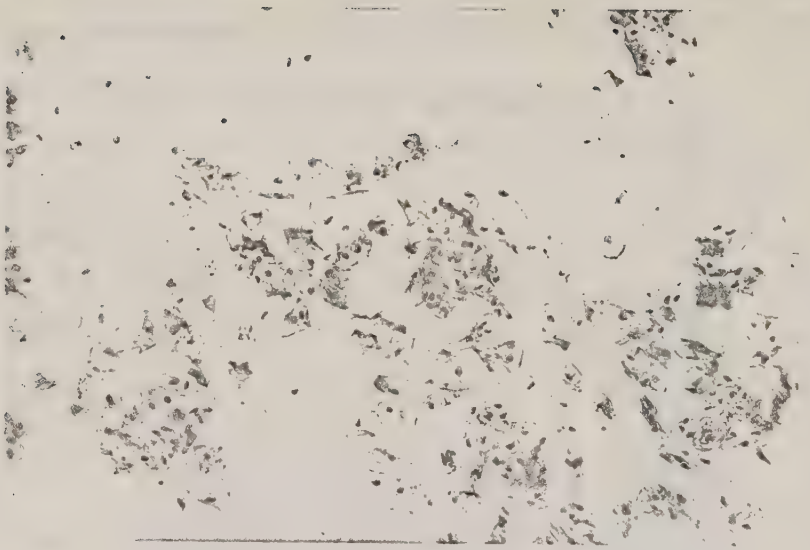


Abb. 18: Vaginalsmear unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie am 22. Zyklustag. Präparat Nr. I/4797; Färbung: Papanicolaou; Vergrösserung: 100 fach.

D. Besonderheiten

Der Einfluss der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie auf die Laktation wurde ebenfalls überprüft, dadurch dass manche Patientinnen direkt nach einer Geburt die 0,5 mg Chlormadinonacetat-Pille erhielten. Bei 14 Patientinnen welche direkt post partum die 0,5 mg Chlormadinonacetat-Einnahme begonnen haben, kam es lediglich bei einer Probandin frühzeitig zum Aufhören der Laktation.

VII. Diskussion der Ergebnisse

Bei unseren klinisch-experimentellen Untersuchungen testeten wir eine Minipille, die uns von der Firma Grünenthal zur Verfügung gestellt wurde. Es handelte sich dabei um eine niedrig dosierte Gestagen-Dauermedikation. Die Gestagendosis lag bei 0,5 mg und das Präparat lief unter der Bezeichnung CG-517. Schon im Einnahmemodus unterscheidet sich die CG-517 Therapie von den übrigen Methoden. Die Patientinnen mussten kontinuierlich jeden Tag eine Pille mit 0,5 mg Chlormadinonacetat einnehmen, unabhängig ob eine Blutung eintrat oder nicht. Auf diese Art und Weise soll das Risiko des Einnahmefehlers gesenkt werden; denn immer wieder kam es unter ovulationshemmender Therapie zu Schwangerschaften, da eine oder sogar mehrere Pillen vergessen oder nicht richtig eingenommen wurden. Unsere Erfahrungen zeigen nun auch ganz deutlich, dass die Einnahme von Pillen nach der Dauertherapie-Methode sehr selten vergessen wurde.

Zu den Untersuchungen wurden 83 Frauen herangezogen, die während 917 Zyklen behandelt wurden. Dabei wurde bei der Auswahl der Patientinnen darauf geachtet, dass die Frauen auch wirklich fertil waren. Deshalb wurden nur solche Frauen in dieses Kollektiv aufgenommen, welche schon ein- oder mehrmals schwanger waren. Als Indikation zur 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie stand hauptsächlich die Kontrazeption im Vordergrund. Andere Indikationen wie Regelanomalien oder Endometriose wurden nur sekundär berücksichtigt.

Der antikonzeptionelle Effekt war bei unseren Untersuchungen nicht

vollkommen. Bei 917 Behandlungszyklen traten zwei Schwangerschaften auf; dies ergibt einen Pearl-Index vom 2,5. Bei diesen Schwangerschaften handelt es sich um echte Versager, da den Patientinnen keine Tablettenfehler nachgewiesen werden konnten. Während eine Patientin schon im erster Therapiemonat konzipierte, lag die zweite Konzeption im siebten Behandlungszyklus. Die Frühkonzipierende hatte einen Abortus mens IV, die andere gebar ein völlig gesundes Kind. Wenn man die Vergleichszahlen von anderen Autoren heranzieht (39, 40, 41, 61, 75), die eine gereinigte Schwangerschaftsrate von 0,71 für 100 Frauenjahre festgestellt haben, dann liegen wir mit unserem Pearl-Index recht hoch. Es sollte vielleicht noch berücksichtigt werden, dass ZANARATU et al. (75), welche ihre Untersuchungen in England durchgeführt haben, bei 3400 Zyklen von 13 Versagern berichten; das ergibt einen Pearl-Index von 4,6. Vergleicht man also die Untersuchungen von MARTINEZ-MANAUTOU in Mexiko mit den Ergebnissen von ZANARATU in England und unseren, dann kann man feststellen, dass wir mit unseren Ergebnissen in der Mitte zwischen den mexikanischen und englischen Untersuchungen liegen.

Da die 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie nicht wie die Ein- oder Zweiphasenmedikation zyklisch durchgeführt wurde, sondern kontinuierlich jeden Tag eine Pille eingenommen wurde, unterlag die Zykluslänge bei den einzelnen Patientinnen recht erheblichen Schwankungen. Wenn wir unsere Ergebnisse mit den englischen und mexikanischen Untersuchungen vergleichen, dann kann man in diesem Punkt eine Übereinstimmung feststellen. Das Gros der Patientinnen

liegt mit ihren Zykluslängen in annehmbaren Grenzen; aber bei 1,4 % der behandelten Zyklen trat eine Amenorrhoe auf. In sechs Fällen mit einer Zykluslänge von über 100 Tagen konnte erst durch Duogynon-Gabe eine Blutung hervorgerufen werden. Bei zwei dieser Patientinnen wurde ein Vaginalsmear entnommen: Die anschliessende cytologische Beurteilung ergab eine eindeutige Atrophie des Vaginalepithels. Das Auftreten einer Amenorrhoe nach einer ovulationshemmenden Therapie wird in der Literatur mit 1 bis 4 % der behandelten Zyklen angegeben (5, 17, 51, 69). Mit unserer Quote von 1,4 % Amenorrhoen unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie liegen wir in der Vergleichsskala noch relativ günstig. Dennoch sollte die niedrig dosierte Gestagen-Therapie bei Frauen mit Amenorrhoe nicht durchgeführt werden, zumal sich bessere antikonzeptive Substanzen für eine solche Indikation anbieten.

Besonderes Interesse bei unseren Untersuchungen beanspruchte die Erfassung der Nebenwirkungen unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie. Gerade durch den Wegfall der Oestrogenkomponente und durch die alleinige Verabreichung eines Gestagens versprach man sich das Verschwinden einiger unangenehmer Begleiterscheinungen. Bei den Nebenwirkungen der Antikonzeptiva unterscheidet man Veränderungen im Zyklusverlauf und dann noch allgemeine Nebenerscheinungen.

Als Zyklusvarianten traten relativ häufig Störungen im Sinne von Durchbruchsblutungen und leichten Schmierblutungen (Spottings) während der Chlormadinonacetat-Therapie auf. Bezogen auf die Patientinnen hatten 65,1 % der behandelten Frauen Durchbruchsblutungen

und Spottings. Wenn man die Anzahl der Zyklen als Bezugspunkt nimmt, dann haben wir in 9,1 % Durchbruchsblutungen und in 9,4 % Spottings. Zusammen ergibt dies eine Quote von 18,5 %. Mit diesen Angaben liegen wir wieder wesentlich höher als die anderen Autoren aus Mexiko oder England. Bei den bisher veröffentlichten Statistiken über andere Ovulationshemmer (9, 19, 24, 49, 51, 56) werden Werte von 1,5 bis 30 % aller Zyklen mit Zwischenblutungen angegeben. Diese erhebliche Diskrepanz ist wahrscheinlich nicht nur auf die unterschiedliche Wirksamkeit der Antikonzeptiva zurückzuführen; möglicherweise sind dafür ungenaue Angaben von Seiten der Probandinnen und schliesslich eine unterschiedliche Auffassung der Autoren über die Blutungstypen verantwortlich. Im Vergleich zu den Zwischenblutungsangaben anderer Untersuchungen liegen wir mit unseren Zahlen doch im oberen Bereich dieser Nebenwirkungsskala. Es muss aber hier noch erwähnt werden, dass die Spottings und Durchbruchsblutungen im Verlauf der weiteren Behandlung immer geringer wurden. Die meisten Zwischenblutungen traten während der ersten fünf Zyklen auf, und zwar in manchen Fällen so stark, dass einige Patientinnen aus der Therapie ausscheiden mussten. Einen deutlichen Abfall konnte man nach dem elften Behandlungszyklus feststellen. Es traten dann nur noch bei 2,4 % der Zyklen Zwischenblutungen auf. Diese Tatsache ist aber keine spezielle Eigentümlichkeit der Chlormadinonacetat-Dauertherapie, sondern auch andere Autoren haben schon dieselben Erfahrungen mit anderen Kontrazeptiva gemacht: HALLER und KIRCHHOFF (24), KAISER (33), RICE-WRAY (56).

Die allgemeinen Nebenwirkungen spielen bei den Antikonzeptiva eine grosse Rolle. Neben dem rein medizinischen Interesse steht auch der

kommerzielle Gesichtspunkt bei der Entwicklung eines Medikamentes im Vordergrund. Von der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie erwartete man eine Reduzierung verschiedener Nebenwirkungen; denn die meisten Nebenerscheinungen der Kontrazeptiva werden auf die Oestrogenverabreichung in den Kombinationspräparaten oder auf die Höhe der verabreichten Hormondosen zurückgeführt. Diese beiden Komponenten wurden bei der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Therapie berücksichtigt; denn es handelt sich ja hierbei um eine niedrig dosierte Gestagenverabreichung. Allgemein kann man sagen, dass sich die Nebenerscheinungen in Grenzen gehalten haben. Vor allem konnten weder ophthalmologische Manifestationen noch thrombotische Erscheinungen oder ikterische Beschwerden beobachtet werden. Lediglich bei 8 Probandinnen waren die Nebenerscheinungen so gravierend, dass sie aus der Chlormadinonacetat-Therapie ausscheiden mussten.

Von besonderem Interesse war für uns, das Verhalten der Basaltemperatur unter der täglichen Chlormadinonacetat-Therapie; denn der Temperaturverlauf kann uns Auskunft geben, über den Wirkungsmechanismus der Chlormadinonacetat-Dauertherapie. Zur Diskussion stand eine Ovulationshemmung oder eine Antikonzeption auf eine andere Art und Weise. Im Verlauf unserer Untersuchungen mit 0,5 mg Chlormadinonacetat hatten wir in 27% der gemssenen Zyklen einen hyperthermen Basalkurvenverlauf. Diese Aussage bedeutet, dass das Chlormadinonacetat eine deutliche Temperaturerhöhung hervorruft. Bei 12,2 % der gemssenen Zyklen konnte ein biphasischer Verlauf festgestellt werden. Damit wird deutlich, dass unter der Chlormadinonacetat-Dauertherapie Ovulationen auftreten. Diese Tatsache

dokumentiert, dass der antikonzeptionelle Schutz auf einem anderen Wirkungsmechanismus beruht.

Diese Feststellung wurde noch durch unsere vaginalzytologischen Untersuchungen erhärtet. Bei der Beurteilung der cytologischen Bilder konnte in der überwiegenden Mehrzahl ein zyklusgerechter Funktionszustand des Scheidenepithels festgestellt werden. Die Auszählung der Vaginalsmears in Eosinophilie-, Pyknose- und Reifungsindex zeigten, dass es unter der Chlormadinonacetat-Dauertherapie auch zu einer Ovulation kommt.

In einer Parallelarbeit erhobene Befunde und die Äusserungen von GUTIERRES et al. (21) über Untersuchungen am Ovar und Cervixschleim stützen ebenfalls unsere Annahme, dass der kontrazeptive Effekt der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie nicht auf eine Ovulationshemmung zurückzuführen ist.

VIII. Zusammenfassung

Eine Minipille unter der Bezeichnung CG-517 wurde auf ihre klinische Wirksamkeit und Nebenwirkungen untersucht. Es handelte sich dabei um die tägliche Verabreichung von 0,5 mg Chlormadinonacetat ohne Unterbrechung. Die Untersuchungen wurden an einem Kollektiv von 83 geschlechtsreifen Frauen während 917 Zyklen durchgeführt, wobei der klinische Befund, der Basaltemperaturverlauf und die hormonale Zytodiagnostik erfasst wurden.

Unsere Untersuchungen haben bestätigt, dass durch die Dauermedikation die Tabletteneinnahmefehler auf ein Minimum reduziert werden können. Diese Tatsache bietet Vorteile bei Anwendung in Entwicklungsgebieten.

Der Konzeptionsschutz war bei unseren Untersuchungen unter der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie nicht vollkommen, denn wir hatten zwei Versager aufzuweisen. Dies ergibt einen Pearl-Index von 2,5.

Bei der Erfassung der Nebenwirkungen liessen sich Varianten im Zyklusverlauf und allgemeine Nebenwirkungen nachweisen. Während sich die allgemeinen Nebenwirkungen in Schranken hielten, traten die Varianten im Zyklusverlauf stark in den Vordergrund. Zu Beginn der Chlormadinonacetat-Therapie hatten die Patientinnen sehr stark unter Durchbruchsblutungen und Spottings zu leiden. Einige Frauen mussten aus diesen Gründen sogar aus den Untersuchungen ausscheiden. Im Verlauf der weiteren Behandlung traten diese Komplikationen stark in den Hintergrund.

Neben der klinischen Wirksamkeit war unser Hauptinteresse auf den Angriffspunkt der antikonzeptionellen Wirkung von 0,5 mg Chlormadinonacetat gerichtet. Erste Ergebnisse lieferten uns die Basaltemperaturkurven. Die Auswertung ergab drei verschiedene Verlaufsformen: Einen monophasischen hypothermen, einen monophasischen hyperthermen und einen biphasischen (ovulatorischen) Typus. In 12,2 % der Zyklen traten biphasische Temperaturkurvenverläufe auf, die auf eine Ovulation schliessen lassen.

Zu demselben Ergebnis führten auch die vaginalcytologischen Untersuchungen. Mit Hilfe des Reifungsindex, des Pyknose- und Eosinophilieindex konnten auch am Scheidenepithel die Zeichen einer Ovulation nachgewiesen werden.
All diese Untersuchungsergebnisse dokumentieren deutlich, dass die antikonzeptionelle Wirkung der täglichen 0,5 mg Chlormadinonacetat-Medikation nicht auf der Hemmung der Ovulation beruht. Die Ergebnisse einer Parallelarbeit lassen vermuten, dass für die kontrazeptive Eigenschaft der 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauertherapie ein Cervixfaktor verantwortlich ist, wie es auch die Befunde von ZANARTU (75) und GINER et al. (18) zeigen.

Abschliessend kann über die klinische Wirksamkeit und Anwendung von 0,5 mg Chlormadinonacetat noch folgendes gesagt werden:
Die Ergebnisse von MARTINEZ-MANAUTOU in Mexiko übertreffen sowohl unsere als auch die der englischen Autoren sowohl bezüglich des antikonzeptionellen Effekts als auch bezüglich der Nebenwirkungen. Deshalb sind wir der Auffassung, dass diese getestete Minipille in Europa keine Anwendung finden sollte, zumal sich hier bessere

Antikonzeptiva bewährt haben. Aber gute Anwendungschancen hat die 0,5 mg Chlormadinonacetat-Dauermedikation in Entwicklungsländern, zumal durch den vereinfachten Einnahmemodus.

Nach Fertigstellung dieser Arbeit wurde Chlormadinonacetat als wirksame Substanz der „Minipille" wegen einer evtl. kanzerogenen Wirkung aus dem Handel gezogen. Das Prinzip der kontinuierlichen Gabe von niedrigen Dosen von Gestagenen als Kontrazeptivum hat sich jedoch bewährt und wird inzwischen mit anderen gestagenen Wirksubstanzen weitergeführt.

IX. Schrifttum

1. ADLERCREUTZ , H. and IKONEN, E.: Oral contraceptives and liver damage. Brit. Med. J. 2 (1964): 1133

2. BICKENBACH, W. und PAULIKOVICS, E.: Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäk. 68 (1944): 153

3. BISHOP, P.F. and HILL, H.: Oral contraceptives and cell replication. Lancet 1 (1968): 693

4. BLYTH, D,: Notes of the traitiation and Custom of the natives of Fiji in relation conception pregnancy and particulation. The Glasgow Med. J. 27 (1887) 176 - 186

5. BOCKNER, V.: The contraceptive pill: a clinical evaluation of its long-term use. Med. J. Austral. 50 (1963): 809

6. BOLTON, C.H., HAMPTON, J. R. and MITCHELL, J.R.: Effect of oral contraceptive agents on platelets and plasma-phospholipids. Lancet 1 (1968): 1336-41

7. BURGDÖRFER, F.: Bevölkerungsfragen. Bericht des Internationalen Kongresses für Bevölkerungswissenschaft; Berlin 26. Aug. - 1. Sept. 1935 I.P. Lehmanns Verlag, München 1936

8. BUTTENBERG, D.: Gelbkörperhormontherapie Blaschher-Verlag, Berlin 1966

9. COOK, H.H., GAMBLE, C.J. and SATTERTHWAITE, A.P.: Oral contraception by norethynodrel. Amer. J. Obstet. Gynec. 82 (1961) 437 - 445

10. CORTES GALLEGOS, V., MAQUEO, M., AZNAR, R. R. and MARTINEZ-MANAUTOU, J.: Pan American Congr. of Endocrinology, Abstracts of Communications 6 th Conference, Mexico-City 10.-15. Okt. 1965. In Excerpta Med. Int. Congr. 171 Abstr. No. 374

11. DALGAARD, J. B. and GREGERSEN, M.: Trombo-emboli ved oral anticonception. Nord. Med. 80 (1968): 159

12. DIEPGEN, P.: Die Frauenheilkunde der Alten Welt. Verlag J. F. Bergmann, München

13. DUKES, M.: Physiologische Betrachtungen zur Frage der oralen Empfängnisverhütung. Z. Präventivmed. 7 (1962): 493-507

14. EHRENSTEIN, M.: Investigation on steroids, XIII lower homologs of hormones of the pregnane series 10-Nor-11-Desoxy-Corticosterone Acetate and 10-Nor-progesteron. J. org. Chem. 9 (1944): 455-466

15. FRITSCH, H. und KAESS, H.: Ikterus nach ovulationshemmenden Steroiden. Med. Klin. 19 (1969): 894-897

16. GESENIUS, H.: Empfängnisverhütung, 2. Auflage Verlag Urban u. Schwarzenberg München, Berlin 1959

17. GESENIUS, H.: Orale Empfängisverhütung: Wirkungsmechanismus, Bedenken, Nebenerscheingungen. Med. Klin. 58 (1963): 897-901

18. GINER, V. J., CASASOLA, J. and MARTINEZ-MANAUTOU, H.: Bloqueo de la penetración espermática al administrar acetato de clormadinona a dosis bajas. Rev. de Invest. Clin. 18 (1966): 205-212.

19. GOLDZIEHER, J.W., MARTINEZ-MANAUTOU, J., LIVINGSTON, N. B., MOSES, L. E. and RICE WRAY, E.: The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility. West. J. Surg. 71 (1963): 187-190

20. GRAPOW, H.: Grundriß der Medizin der alten Ägypter. Bd. I-III, Berlin 1954-1956

21. GUTIERREZ, A., MARQUEZ, H., CORTES, V., GINER, J. and MARTINEZ-MANAUTOU, J.: Estudion histológico del cuerpo lúteo en mujeres tratadas con 500 microgramos de clormadinona, en forma continua. Memorias de la VI. Reunion Anual de la Soc. Mex. de Nut. Y Endocrinol., Ixtapan de la Sal, Mexico 1966: 253-257

22. HABERLAND, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. Münch. Med. W.schr. 68 (1921): 1577-1578

23. HABERMANN, W.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkung eines Zweiphasenpräparates in der hormonalen Ovulationshemmung. Inauguraldissertation, Med. Fakultä Homburg/Saar (1968)

24. HALLER, J. und KIRCHHOFF, H.: Zur Frage der Kontrazeption. Teil II: Hormonale Kontrazeption Der Internist 5 (1964): 242

25. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

26. HAVEMANN, E.: Die Geburtenkontrolle. Sonderdruck der LIFE International Herbst 1967

27. HEINEN, G.: Über Ovulationshemmer. Hippokrates 38 (1967): 53-60

28. HEINEN, G.: Orale Kontrazeption. Med. Welt 40 (1964): 2631-2634

29. HEINEN, G.: Klinische Grundlagen der hormonalen Ovulationshemmung. Med. Welt 9 (1968): 419-426

30. HERTEL, K.F.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die hormonale Ovulationshemmung mit Äthynodiol-Diacetat Inauguraldissertation, Med. Fakultät Homburg/Saar 1965

31. INHOFFEN, H.H. und HOHLWEG, W.: Neue per os-wirksame weibliche Keimdrüsenhormonderivate: 17-Äthinyl-Östradiol und Pregnenon-3-ol-17. Naturwiss. 26(1938): 96

32. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung. Beiträge zur Fertilität und Sterilität Enke, Stuttgart, 1964

33. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung: Methoden, Indikationen, Nebenwirkungen, Ergebnisse. Dtsch. Med. W.schr. 88 (1963): 2325-2330.

34. KARRER, M.C. and SMITH, E.R.: Two thousend womanyears' experience with a sequential contraceptive. A more effective method of taking a sequential contraceptive. Amer. J. Obstet. Gynec. 102 (1968): 1029

35. KAUFMANN, C.: Über Sexualhormone der Frau - Rückblick und Ausblick. Klin. W.schr. 36 (1958): 1145-1152

36. KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967

37. LINKNER, J.: Die Empfängnisverhütung im Lichte der Geschichte. Med. Welt1962 II: 2635-38

38. LÜMEBURG, H.: Die Gynäkologie des Sorenus Lehmann, München 1894

39. MARTINEZ-MANAUTOU, J.: Hormonal fertility control without ovulation suppression. 5 th World Congr. on Fert. and Ster. Stockholm 1966 Excerpta Medica Foundation, Amsterdam: 999-1004

40. MARTINEZ-MANAUTOU, J., CORTES, V., GINER, J., AZNAR, R., CASASOLA, J. and RUDEL, H. W.: Low doses of progestogen as an approach to fertility control. Fertil. Steril. 17 (1966): 49-57

41. MARTINEZ-MANAUTOU, J., GINER-VELAZQUEZ, J., CORTES-GALLEGOS, V., AZNAR, R., ROJAS, B., GUTIERREZ-NAJAR, A. ans RUDEL, H.W.: Daily progestogen for contraception: a clinical study. Brit. Med. J. 2 (1967): 730-32

42. MARTINEZ-MANAUTOU, J., GINER-VELAZQUEZ, J., AZNAR-RAMOS, J., LOZANO-BALDERAS, M. and RUDEL, W. H.: Administración continua de 500 mg del Acetato de Clormadinona Método de Rehulación de la Fertilidad sin Inhibición de la Ovulación. Presented at the VIII Int. Meeting of the I.P.P.F., Santiago de Chile April 9.-15., 1967

43. MARTINEZ-MANAUTOU, J., GINER-VELAZQUEZ, J., CORTES-GALLEGOS, V., CASASOLA, J., AZNAR, R. and RUDEL, H. W.: Fertility control with microdoses of progestagen. Proc. 6th Pan.-Amer. Congr.Endocr Mexico City 1965, Excerpta Medica Foundation, - Amsterdam 1966: 157-165

44. MARTINEZ-MANAUTOU, J., GINER-VELAZQUEZ, J., RUDEL, H.W. and CALDERON, J.: Continuous progestogen contraception: a dose relationship study with chlormadinone acetate. Fert. Steril. 18 (1967): 57-

45. MARTINEZ-MANAUTOU, J., GARDRILLO, J., RUDEL. H. W., SANCHEZ, M.E. and GINER-VELAZQUEZ, J.: Anticonceptivos y lactancia. Rev. Invest.Clin. 18 (1966): 195-203

46. MASSENBACH, W, v.: Über die unzweckmässige Anwendung von Corpus-luteum-Hormon. Dtsch. Med. W.schr. 67 (1941) 513.

47. MEYER-STEINEG, TH. und SUDHOFF, K.: Geschichte der Medizin im Überblick mit Abbildungen. G. Fischer-Verlag, Jena 1921

48. OBER, K. G.: Die Behandlung der funktionellen gynäkologischen Blutungen. Therapiewoche 6 (1956): 508

49. PINCUS, G.: Some effects of progesterone and related compounds upon reproduction and early development in mamals. Acta endocr. 28 (1956): 18-35

50. PINCUS, G.: Long term administration of Enovid to human subjects, Proceedings of a symposium on 19-nor-progestational steroids. Chicago, Searle Res.Leb. (1957): 105-118

51. GINCUS, G., GARCIA, C. R., PANIAGUA, M. and SHEPARD, J.: Ethynodiol diacetate as a new highly potent oral inhibitor of ovulation. Science 138 (1962): 439-440

52. PINCUS, G., ROCK, J., GARCIA, C.R., RICE-WRAY, E., PANIAGUA, M. and RODRIGUEZ, J.: Fertility control with oral medication. Amer. J. Obstet. Gynec. 75 (1958): 1333-1346)

53. PLATON: Gesetze V, 10; Übersetzung von Apelt, Bd VII, S. 163

54. PUNDEL, J.P.: Les frottis vaginaux et cervicaux. Masson & Cie., Paris 1950

55. PUNDEL, J. P.: Les reactions vaginales androgéniques et leur utilité pratique de diagnostic. Bull.méd., Paris 66 (1952): 365

56. RICE-WRAY, E., GOLDZIEHER, J.W. and ARANDA-ROSELL, A.: Oral progestins in fertility control; a comparative study. Fert. Steril. 14 (1963): 402-409

57. RICHTER, R.H.H. und SCHREINER, W.E.: Die Sterilisierung der Frau und ihre Problematik. Therapeutische Umschau 20 (1963): 489-499

58. ROCK, J.: Control of Ovulation. Oxford, 1961

59. RUDEL, H.W., LEBHERZ, T., MAQUEO-TOPETE, M., MARTINEZ-MANAUTOU, J. ans BESSLER, S.: Assay of the antioestrogenic effects of progestagens in women. J. Reprod. Fertil. 13: (1967): 199-203

60. RUDEL, H.W., MARTINEZ-MANAUTOU, J. and MAQUEO-TOPETE, M.: The role of progestagens in the hormonal control of fertility. Fert. Steril. 16 (1965): 158

61. RUDEL, H.W. and MARTINEZ-MANAUTOU, J.: The importance of the anti-estrogenic property of progestogens in the hormonal control of fertility in women. 2th Int. Congr. on Hormonal Steroids, Mai, Milán 1966 Excerta Médica 111: 82-83

62. RUNGE, H.: Gynäkologische Zytologie. Verlag Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig 1954

63. SACHAROW, A.D.: Wie ich mir die Zukunft vorstelle. Diogenes Verlag AG., Zürich 1969

64. SANYAL, A. und GOSH, S.: Weitere klinische Untersuchungen mit m-xylolhydrochinon als orales Kontrazeptivum. Ref. Ber. Gynäk. 62 (1957): 188-189

65. SCHREINER, W. E.: Die orale hormonale Antikonzeption. Zbl. Gyn. 85 (1963): 500-509

66. SELIGMAN, C.G. und BUSCHAN, G.: Die Sitten der Völker. Union Deutsche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, Berlin, Leipzig 1902

67. SMOLKA, H. und SOOST, H. J.: Grundriss und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

68. STOLL, P., JAEGER, J. und DALLENBACH-HELLWEG, G.: Gynäkologische Cytologie Springer-Verlag, Berlin 1968

69. SWYER, G. I. M.: Zur oralen Konzeptionsverhütung. Med. Mitt. (Schering) 23 (1962): 3-6

70. UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Walter de Gruyter & Co., Verlagsbuchhandlung, Berlin 1966

71. UNGERN-STERNBERG, R. V. v. und SCHUBNELL, H.: Grundriss der Bevölkerungswissenschaft. Piscator Verlag, Stuttgart 1950

72. WILBERT, L., SEVERIDT, E., KALLMANN, L., HILLMER, T. und CREUTZFELDT, W.: Serum-Enzymaktivität und Bromsulfalein-Retention unter Ovulationshemmern. Dtsch. Med. W.schr. 93 (1968): 2207

73. ZANARTU, J.: Improving the acceptability of oral continuous progestagens in microdosage for fertility control. Brit. Med. J. 4 (1967): 771-772

74. ZANARTU, J., PUPKIN, M., ROSENBERG, D., GUERRERO, R., RODRIGUEZ-BRAVO, R., GARCIA-HUIDROBO, M. and PAGO, J.: Effect of oral continuous progestagen therapy in microdosage on human ovary and sperm transport. Brit. Med. J. 2 (1968): 266-269

75. ZANARTU, J., RODRIGUEZ-MOORE, G. and PUPKIN, M.: Antifertility effect of continuous low-dosage oral progestagen therapy. Brit. Med. J. 2 (1968): 263-266

76. ZINSER, H. K.: Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Verlag Gustav Fischer, Jena 1951.

Lebenslauf

Am 20. Februar 1944 wurde ich, Manfred Niederländer, als einziges Kind des Kaufmanns Ignaz Niederländer und seiner Ehefrau Anna geb. Clemens in Saarbrücken geboren. Ich habe die deutsche Staatsangehörigkeit.

Nach 4 Volksschuljahren in Kleinblittersdorf besuchte ich von 1954 bis 1958 den humanistischen Zweig des staatlichen Ludwigsgymnasiums in Saarbrücken. Danach wechselte ich in das altsprachliche Gymnasium der Heimschule Lender in Sasbach-Bad über, das ich Ostern 1964 mit dem Reifezeugnis verließ.

Im Sommersemester 1964 begann ich an der Universität des Saarlandes das Medizinstudium, legte dort 1967 die ärztliche Vorprüfung ab und 1970 die ärztliche Prüfung.

Im April 1971 habe ich geheiratet. Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Brebach und in der Medizinischen Klinik des Winterbergkrankenhauses. Die Approbation erhalte ich im Januar 1972.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. G. Heinen recht herzlich für die Überlassung des Themas und für seine Hilfe bei der Durchführung und Ausarbeitung der Dissertationsarbeit.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Oberarzt Dr. med. M. Augustin für seine hilfsbereite Unterstützung bei der Ausarbeitung des Themas.